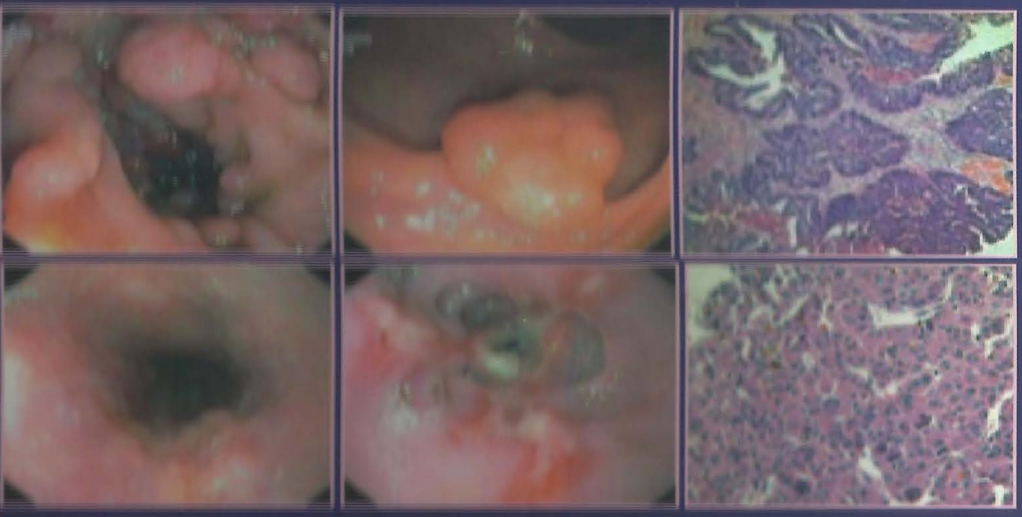
Cancerele digestive: diagnostic, supraveghere și tratament

- îndrumar practic -

CRISTIAN GHEORGHE • LIANA GHEORGHE



Celsius

All Beck

Cancerele digestive: diagnostic, supraveghere și tratament

- îndrumar practic -

CRISTIAN GHEORGHE • LIANA GHEORGHE

BIBLIOTECA JUDEȚEANĂ
"CHRISTIAN TELL" GORJ
Nr.

Celsius

Spirala Medicală

All Beck

Cristian Gheorghe, Liana Gheorghe
Cancerele digestive: diagnostic, supraveghere și tratament
- îndrumar practic -
Copyright © 2005 Editura Medicală Celsius

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
Gheorghe, Cristian
Cancerele digestive: diagnostic, supraveghere și tratament - îndrumar practic / Cristian Gheorghe și Liana Gheorghe

București: Celsius & All Beck 2005

1 vol.: 14 x 20,5 cm - Spirala Medicală

150 pagini

Toate drepturile aparțin Editurii Medicale Celsius. Reproducerea integrală sau parțială a textului, tabelelor sau figurilor din această carte este posibilă numai cu acordul prealabil al editurii.

Distribuție: Editura Medicală Celsius
www.edituracelsius@k.ro
Tel. /Fax. 021-688.44.92

Cuvânt introductiv

Această carte s-a născut din intenția de a oferi medicilor rezidenți, medicilor de familie și specialiști gastroenterologi un mijloc rapid de informare asupra criteriilor și metodelor actuale de diagnostic, principiilor terapeutice și metodologiei de screening destinate diagnosticului precoce în cele 5 cancere digestive cu mare morbiditate: cancerul esofagian, gastric, colorectal, hepatic și pancreatic. În anul 2000, aceste cancere au determinat 30% din incidența tuturor cancerelor și 36% din decesele prin cancer în lume.

Recomandările cu privire la metodologia de diagnostic, stadializare, tratament și screening se bazează pe informații științifice provenind din studii clinice randomizate și controlate, publicate în reviste medicale indexate și corespund ghidurilor de practică medicală promovate de majoritatea societăților de profil și aflate în actualitate în 2005, precum și ultimei clasificări TNM (2002).

Pentru a fi prezentată cât mai atractiv, informația bazată pe dovezi provenind din literatură, este susținută de numeroase tabele, diagrame și imagini. Imaginile de endoscopie digestivă, histopatologie, piese de rezecție chirurgicală, ecografie, computer tomografie certifică experiența autorilor în domeniu și exemplifică un model de excelentă colaborare medicală între gastroenterologi, chirurgi, oncologi, morfologi, imagiști și specialiști în medicina de laborator caracteristic Institutului Clinic Fundeni.

Prin modul în care a fost concepută (epidemiologie, factori de risc, metodologie de diagnostic, screening și supraveghere, tratament), această carte are ca scop principal utilitatea practică. Printr-o atitudine focalizată asupra diagnosticului precoce, o importantă proporție de cancere digestive poate fi prevenită sau tratată curativ. Educați în acest spirit, putem utiliza cu maximum de eficiența resursele disponibile, devenind totodată mai puternici și victorioși în bătălia împotriva cancerului.

AUTORII

Cuprins

Cancerul esofagian 9

Epidemiologie 9

- *Carcinomul scuamos esofagian* 9
- *Adenocarcinomul esofagian* 10

Factori de risc și afecțiuni cu risc crescut 10

- *Carcinomul scuamos esofagian* 10
- *Adenocarcinomul esofagian* 12

Metode și criterii de diagnostic 13

- *Anamneza și examenul clinic* 13
- *Examenul radiologic* 14
- *Endoscopia digestivă superioară cu prelevare de biopsii/ citologie. Ecoendoscopia* 16
- *Stadializarea cancerului esofagian* 19

Screening și supraviețuire în cancerul esofagian. Diagnosticul cancerului esofagin precoce 19

Principii terapeutice 22

Concluzii 26

Cancerul gastric 28

Epidemiologie 28

Factori de risc și afecțiuni cu risc crescut 29

Metode și criterii de diagnostic 30

- *Anamneză și examenul clinic* 31
  - Manifestări sugestive pentru o afecțiune care interesează tubul digestiv superior 33
  - Manifestări sugerând o anumită topografie la nivel gastric . 33
  - Manifestări datorate complicațiilor sau metastazelor 33
  - Sindroamele paraneoplazice 34
  - Semne generale nespecifice 34
- *Examenul radiologic* 35
- *Endoscopia digestivă superioară cu prelevare de biopsii/citologie* 35
- *Stadializarea cancerului gastric* 37

Screening și supraveghere în cancerul gastric. Diagnosticul cancerului gastric precoce 37
- *Populația asimptomatică cu risc standard* 39
- *Populația cu risc crescut* 39
  - Gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală și anemia pernicioasă 39
  - Adenoamele gastrice 40
  - Ulcerul gastric 40
  - Stomacul rezecat pentru o afecțiune benignă 42
  - Stomacul rezecat pentru cancer gastric 42

Principii terapeutice 42
- *Tratamentul pacienților cu cancer gastric localizat* 43
- *Tratamentul pacienților cu cancer gastric local avansat* ... 45
- *Tratamentul pacienților cu cancer gastric diseminat* 45

Concluzii 45

CANCERUL COLORECTAL 48

Epidemiologie 48

Factori de risc și afecțiuni cu risc crescut 49
- *Factori de mediu* 49
  - Dieta 49
  - Calciul și vitamina D3 51
  - Alți factori de mediu 52
- *Vârsta* 53
- *Predispoziția genetică* 53
  - Sindroamele de polipoză adenomatoasă familială 55
  - Cancerul colorectal ereditar non-polipozic 58
  - Riscul familial de cancer colorectal 60
- *Polipi adenomatoși și cancerul colorectal în antecedent* 61
- *Bolile inflamatorii intestinale (rectocolita ulcero-hemoragică și boala Crohn)* 62

Metode și criterii de diagnostic 64
- *Pacienții simptomatici* 64
- *Subiecții asimptomatici din grupele cu risc crescut* 66
- *Stadializarea cancerului colorectal* 66

Screening și supraveghere în cancerul colorectal 67
- *Screeningul populației cu risc standard* 67

- *Screeningul populației cu risc crescut* 71
  - Subiecții cu risc familial de cancer sau adenoame colorectale 71
  - Subiecții din familiile cu cancer colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC sau sindrom Lynch) 72
  - Subiecții din familiile cu polipoză adenomatoasă familială . 73

Chimioprofilaxia cancerului colorectal 78

- *Modificarea dietei în scopul profilaxiei cancerului colorectal* 79
- *Aspirina și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)* 79

Principii terapeutice 80

- *Tratamentul cancerului colonic în stadii curabile* 80
  - Evaluarea preoperatorie a cancerului colonic 80
  - Tratamentul chirurgical 81
  - Chimioterapia adjuvantă 82
- *Tratamentul cancerului rectal în stadii curabile* 83
  - Evaluarea preoperatorie 83
  - Tratamentul chirurgical 83
  - Radioterapia asociată chimioterapiei pre- sau postoperatorii a cancerului rectal 84
- *Tratamentul cancerului colorectal metastatic* 85
  - Tratamentul chirurgical al cancerului colorectal metastatic 85
  - Chimioterapia cancerului colorectal metastatic 86

Concluzii 86

CANCERUL HEPATIC 90

Epidemiologie 90

Factori de risc și afecțiuni cu risc crescut 92

Metode și criterii de diagnostic 95

- *Manifestări clinice* 96
- *Teste de laborator și markeri tumorali* 97
- *Metode imagistice* 99
- *Examenul histologic* 102
- *Stadializare* 103

Screening și supraveghere 103

Principii terapeutice 108

- *Tratamentul curativ al HCC* 108

- *Tratamentul paliativ al HCC* 112

Concluzii 113

CANCERUL PANCREATIC 117

Epidemiologie 117

Factori de risc și afecțiuni cu risc crescut 118

- *Factori de mediu* 119
- *Condiții predispozante* 120
- *Factori genetici* 121

Metode și criterii de diagnostic 123

- *Manifestări clinice* 124
- *Tablou biologic și markeri tumorali* 125
- *Explorări imagistice* 126
- *Eșalonarea explorărilor imagistice în scopul diagnosticului și stadializării cancerului de pancreas* 130
- *Stadializare cancerului de pancreas* 133

Screeningul cancerului pancreatic 134

Principii terapeutice 135

- *Tratamentul tumorilor potențial rezecabile* 136
- *Tratamentul cancerului de pancreas local avansat nerezecabil* 138
- *Tratamentul cancerului de pancreas metastatic* 139
- *Tratamentul paliativ și controlul durerii* 140
- *Perspective terapeutice* 141

Concluzii 142

INDEX 146

CANCERUL ESOFAGIAN

I. EPIDEMIOLCGIE

Se descriu două tipuri majore de cancer esofagian: carcinomul epidermoid sau scuamos și adenocarcinomul esofagian. Cancerul esofagian reprezintă cel de al 8-lea cancer ca frecvență în lume și, datorită indicelui de letalitate crescut, cea de a 6-a cauză de deces prin cancer, fiind unul dintre cele 4 cancere cu cel mai nefavorabil prognostic, alături de cancerul hepatic, pancreatic și pulmonar. În lume, peste 90% din cancerele esofagiene sunt carcinoame scuamoase.

A. Carcinomul scuamos esofagian

Incidența carcinomului scuamos variază amplu în raport cu aria geografică, cu o medie cuprinsă între 2.5-5/100 000 loc. pentru bărbați și 1.5-2.5/100 000 loc. pentru femei. Regiunile cu incidență crescută (peste 100/100 000 loc.) sunt nordul Chinei, India, nordul Iranului, regiunea situată în nord-estul mării Caspice și provincia Transkei din Africa de Sud. Ariile cu incidență scăzută (sub 10/100.000 loc.) sunt reprezentate de Europa de Vest și Statele Unite.

B. Adenocarcinomul esofagian

Incidența adenocarcinomului esofagian a crescut dramatic în ultima decadă, de la 4% până la 10% anual în diferite regiuni ale Statelor Unite și Europei de Vest. Această creștere accelerată este mai mare decât cea înregistrată în cazul oricărui alt cancer. Acest fenomen epidemiologic, asociat cu creșterea marcată a cancerului de cardie, a determinat creșterea incidenței adenocarcinomului joncțiunii eso-gastrice de peste 4 ori în ultimii 25 de ani. Adenocarcinomul esofagian afectează îndeosebi rasa albă și sexul masculin (raport B:F de 3:1 până la 5.5 :1) după vârsta de 40 de ani.

II. Factori de risc și afecțiuni cu risc crescut

Cancerul esofagian este întâlnit mai frecvent la bărbați față de femei, indiferent de rasă și vârstă. Rar întâlnit sub vârsta de 40 de ani, cancerul esofagian crește în incidență cu fiecare decadă de vârstă. Factorii de risc sunt diferiți pentru carcinomul scuamos și adenocarcinomul esofagian (Tabelul I).

A. Carcinomul scuamos esofagian

Fumatul și consumul de alcool constituie cei mai importanți factori de risc independenți pentru apariția carcinomului scuamos esofagian în America de Nord și Europa Vestică, iar asocierea lor amplifică riscul malign. Astfel, fumătorii care consumă cantități crescute de bere și whisky au un risc de cancer de 10-25 de ori mai mare decât fumătorii care nu consumă alcool. Riscul este direct proporțional cu cantitatea și durata consumului de alcool și a fumatului. Riscul relativ este de 2 pentru cei ce fumează sub 15 țigări/zi și 6.2 pentru fumătorii de peste 25 de țigări/zi.

Deficitele vitaminice, îndeosebi A, C, E, B_2, B_{12} și acid folic, se asociază cu un risc crescut de cancer scuamos esofagian. Vitaminele A, C și E inhibă formarea nitrozaminelor, fiind creditate cu proprietăți antioxidante. Deficitul de riboflavină (vitamina B_2), manifestat prin cheilită și glosită, este frecvent întâlnit în provinciile din nordul Chinei, unde cancerul

Tabelul I. Factori de risc pentru cancerul esofagian
Modificat după Zuccaro G, Jr, 2004

Factor	Comentarii
Vârsta	Riscul crește cu vârsta
Rasa	Adenocarcinomul este mai frecvent la rasa albă
Sexul	Adenocarcinomul și carcinomul scuamos esofagian sunt mult mai frecvente la sexul masculin
Consumul de alcool/fumatul	Reprezintă principalii factori de risc pentru carcinomul scuamos
Dieta	Incriminate: - deficitele vitaminice (A, C, E, B_2, B_{12}, acid folic) - dieta bogată în carbohidrați, grăsimi, cholesterol și săracă în legume și fructe proaspete - aportul crescut de nitrați/nitrozamine
Obezitate: (IMC > 30)	Se asociază cu adenocarcinomul esofagian
Genetica	Afecțiuni asociate cu carcinomul scuamos: tilosis, sindromul Plummer-Vinson
Afecțiuni dobândite	Achalasia netratată, stenozele post-caustice se asociază cu un risc crescut de dezvoltare a carcinomului scuamos
Refluxul gastroesofagian (sever, îndelungat) și sindromu Barrett	Asociat cu incidența crescută a adenocarcinomului esofagian

scuamos esofagian este frecvent. Un efect protector este atribuit dietei bogate în fructe și legume proaspete, verzi și galbene (bogate în beta-caroten) și citrice (bogate în vitamina C). O relație invers proporțională între microelementele din dietă (seleniu, molibden și zinc) și mortalitatea prin cancer scuamos esofagian a fost pusă în evidență în ariile cu incidență crescută. Astfel, în nordul Chinei, cantitatea redusă de molibden din dietă determină acumularea de nitrați, precursori ai nitrozaminelor, deoarece molibdenul reprezintă un co-factor cheie al nitrat-reductazei.

Pacienții cu achalasie cu evoluție îndelungată au o prevalență a cancerului scuamos esofagian de 5%. În cazul acestora, frecvența cancerului esofagian este de 33 de ori mai mare comparativ cu pacienții de același sex și aceeași vârstă din lotul de control. Intervalul de timp dintre diagnosticul achalasiei și apariția cancerului esofagian este de aproximativ 20 de ani

Pacienții cu cancere al regiunii capului și gâtului au o frecvență crescută a carcinomului scuamos esofagian, care se poate dezvolta concomitent cu acestea (rata de apariție anuală este de 3-7%).

Tilosis - afecțiune autozomal dominantă, caracterizată prin hiperkeratoză palmo-plantară și leukoplakie orală - se asociază cu carcinomul esofagian în proporție de 95% la pacienții în vârstă de peste 65 de ani.

Ingestia de sodă caustică soldată cu dezvoltarea de stenoze esofagiene se asociază cu carcinom scuamos după o evoluție indelungată (4-5 decade).

Alți factori de risc sunt iradierea toracica pentru cancer mamar, limfoame etc., boala celiacă, infecția cu papiloma-virus, diverticulii esofagieni in care retentioneaza resturi alimentare.

B. Adenocarcinomul esofagian

Sindromul Barrett este o condiție premalignă și reprezintă cel mai important factor de risc pentru adenocarcinomul esofagian. Sindromul Barrett este definit prin înlocuirea (metaplazia) epiteliului pluristratificat esofagian cu epiteliu columnar de tip *gastric joncțional, gastric fundic sau specializat (intestinal)* la nivelul esofagului distal. Recent, esofagul Barrett a fost asimilat cu *metaplazia de tip intestinal*, deoarece numai această modificare are potențial malign. În majoritatea cazurilor, sindromul Barrett reprezintă o complicație a bolii de reflux gastroesofagian, fiind întâlnit la aproximativ 5-8% din pacienții cu boală de reflux la care s-a efectuat endoscopia digestivă superioară; un număr redus de cazuri de esofag Barrett sunt considerate de natură congenitală. Incidența adenocarcinomului Barrett variază între 1/55 și 1/441 pacienți cu boală de reflux gastroesofagian/an sau aproximativ 50/100 000 loc.

Independent de sindromul Barrett, boala de reflux gastro-esofagian și indexul de masă corporală (IMC) crescut se asociază cu apariția adenocarcinomului esofagian. Astfel, pacienții cu reflux nocturn prezintă un risc de 11 ori mai mare, iar pacienții cu reflux sever și de lungă durată un risc de 44 de ori mai mare decât populația generală. De asemenea, pacienții cu IMC > 30 kg/m^2 au un risc de adenocarcinom esofagian de 16 ori mai mare decât populația generală. Iradierea toracica pentru diferite afecțiuni maligne, și fumatul constituie de asemenea factori de risc.

III. Metode și criterii de diagnostic

Diagnosticul cancerului esofagian este fundamentat pe următoarele metode: *1) anamneză și examen clinic, 2) examen radiologic (clasic și tomografie computerizată)* și *3) endoscopie digestivă cu prelevare de biopsii/examen citologic și ecoendoscopie*. Diagnosticul de certitudine al carcinomului esofagian se stabilește prin endoscopie digestivă și examen histopatologic.

În raport cu invazia parietală și prezența metastazelor, cancerul esofagian se subclasifică în *precoce* și *avansat*; cele 2 forme diferă din punct de vedere terapeutic și prognostic. *Cancerul esofagian precoce* este definit histologic ca fiind limitat la mucoasă sau submucoasă, fără metastaze ganglionare. *Cancerul esofagian avansat* cuprinde cancerul cu metastaze ganglionare (indiferent dacă este limitat la mucoasă/submucoasă sau depășește submucoasa) și cancerul fără metastaze ganglionare, care penetrează musculara.

III. 1. Anamneza și examenul clinic

Cancerul esofagian precoce este, în general, *asimptomatic*, iar diagnosticul acestuia în afara programelor de screening și supraveghere este rar. Rareori, leziunile ulcerate pot determina hemoragie digestivă manifestată ca melenă sau hemoragii oculte acompaniate de anemie feriprivă.

Disfagia este întâlnită la peste 90% din pacienții simptomatici și denotă, de regulă, prezența *cancerului esofagian avansat*.

Disfagia asociată cancerului esofagian are caracter progresiv, fiind semnalată inițial la alimente solide, ulterior la semisolide și lichide. Odinofagia (deglutiția dureroasă) este întâlnită la aproximativ 50% dintre pacienți, iar anorexia și scăderea ponderală sunt prezente în aproximativ 75% din cazuri. O serie de simptome se asociază cu invazia tumorală extraesofagiană sau cu prezența metastazelor la distanță: durerea retrosternală sau iradierea dorsală a acesteia sugerează invazia mediastinală; tusea indică apariția unei fistule eso-traheo-bronșice sau a pneumoniei de aspirație; disfonia se asociază cu afectarea nervului laringian recurent, iar durerile osoase cu prezența metastazelor osoase. Examenul fizic poate evidenția adenopatii latero-cervicale sau supraclaviculare, hepatomegalie, cașexie.

III. 2. Examenul radiologic

Examenul radiologic baritat reprezintă metoda inițială de evaluare a oricărui pacient cu disfagie. El poate releva anomalii de contur și motilitate esofagiană datorate stenozelor sau achalasiei, precum și prezența fistulelor eso-traheale/eso-bronșice.

Cancerul esofagian precoce se caracterizează din punct de vedere radiologic printr-un aspect granular al mucoasei, prezența de ulcerații unice sau multiple asociate cu mici defecte de umplere.

Cancerul esofagian avansat poate avea aspect polipoid, infiltrativ sau ulcerat sau se poate prezenta printr-un aspect radiologic combinat al acestor tipuri de leziuni (Figura 1).

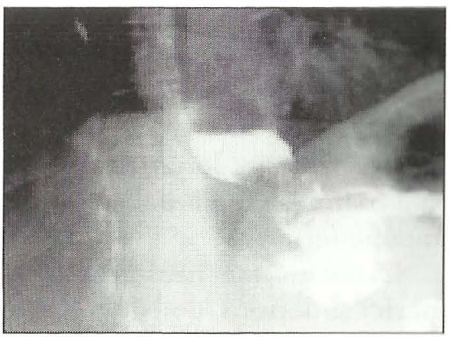


Figura 1. Aspect radiologic de tumoră polipoidă la nivelul esofagului abdominal
(colecția Dr. G. Golddiș)

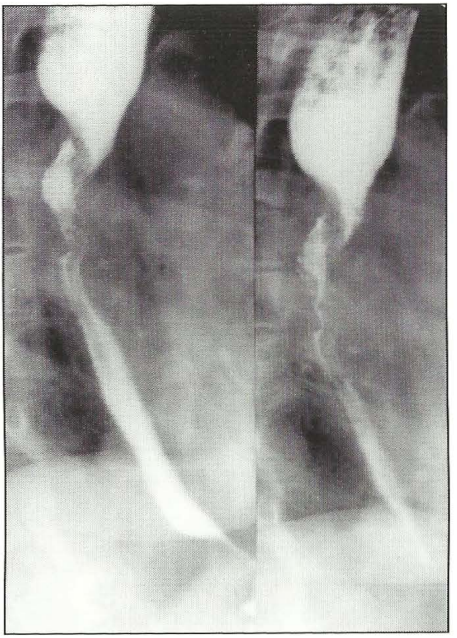


Figura 2. Aspect radiologic de stenoză excentrică în treimea medie a esofagului *(colecția Dr. G. Goldiș)*

În diagnosticul cancerului esofagian, examenul radiologic standard tinde a fi din ce în ce mai mult dislocat de endoscopia digestivă superioară, acolo unde aceasta este disponibilă; examenul radiologic rămâne destinat unor cazuri selecționate (stenoze maligne care nu pot fi depășite endoscopic, fistule eso-bronșice sau eso-traheale) (Figura 2).

Tomografia computerizată (TC) este eficientă pentru detecția metastazelor parenchimatoase, atunci când acestea au dimensiuni de peste 5-10 mm. Acuratețea TC pentru detecția metastazelor hepatice este de peste 94%. Extensia tumorală în țesuturile periesofagiene este detectată cu acuratețe superioară în localizările medio-esofagiene (Figura 3) comparativ cu localizările cervicale și la nivelul esofagului inferior. Detecția metastazelor ganglionare este mai puțin eficientă, îndeosebi la nivel mediastinal. Rezonanța magnetică nucleară are un cost crescut și e lipsită de superioritate în detecția metastazelor hepatice sau invaziei mediastinale.

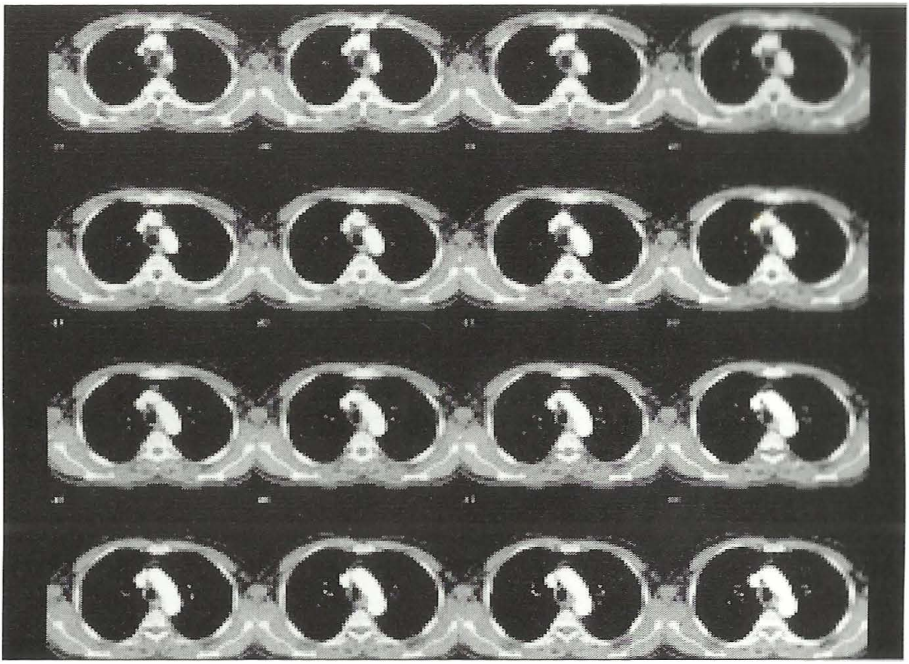
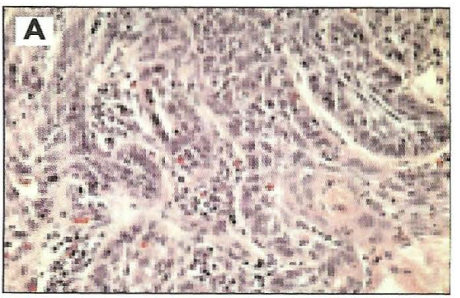


Figura 3. Aspect computer tomografic (CT) de cancer esofagian invaziv în aortă
(colecția Prof. Dr. Ș. Georgescu)

III. 3. Endoscopia digestivă superioară cu prelevare de biopsii/citologie. Ecoendoscopia

Endoscopia este metoda preferată de diagnostic a cancerului esofagian precoce sau avansat. Examenul endoscopic poate evidenția leziuni polipoid-vegetante, ulcerate, infiltrativ-stenozante sau combinații ale acestora (Figura 4 A, B, C). Metoda permite prelevarea de biopsii țintite din leziunile detectate endoscopic (Figura 5 A, B). În prezența stenozelor care nu pot fi traversate endoscopic, diagnosticul este posibil prin examen citologic (Figura 6) efectuat cu ajutorul periuței de citologie. Pentru diagnosticul cancerului esofagian precoce poate fi utilizată colorația intravitală cu soluție Lugol ce colorează mucoasa esofagiană normală în brun,

Figura 4 (A, B, C). Aspect endoscopic de tumoră esofagiană polipoidă (4A), tumoră esofagiană ulcerată în prezența varicelor esofagiene (4B) și stenoză esofagiană prin tumoră infiltrativ-ulcerată asociată unei stenoze post-caustice de lungă durată (4C)



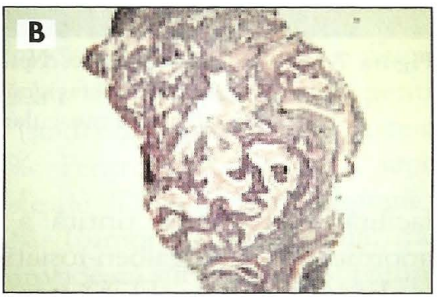


Figura 5A și 5B. Aspect histologic de carcinom eidermoid (5A) și adenocarcinom (5B) esofagian (HEx20)
(colecția Dr. G. Becheanu și M. Dumbravă)

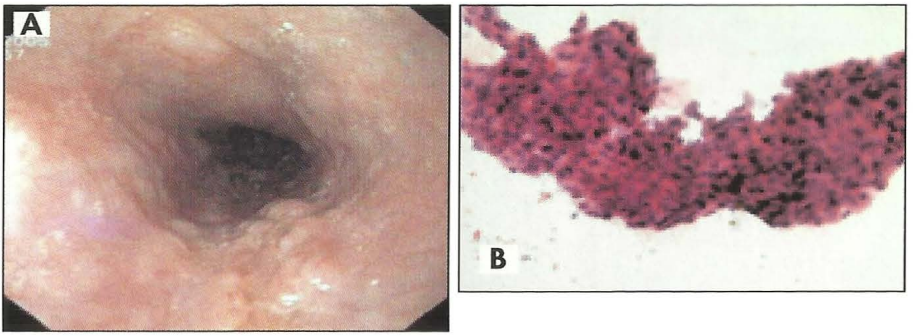


Figura 6A și 6B. Aspectul endoscopic (6A) și citologie esofagiană malignă (6B) prelevată cu periuța de citologie în cursul endoscopiei digestive superioare
(colecția Dr. G. Becheanu și M. Dumbravă)

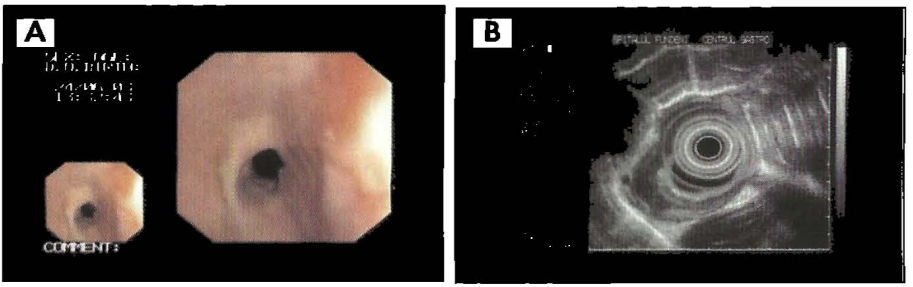


Figura 7A și 7B. Aspect endoscopic (7A) și ecoendoscopic (EUS) (7B) de tumoră esofagiană stenozantă postradioterapie, cu afectarea muscularis propria (T2)

facilitând prelevarea țintită a biopsiilor din ariile de mucoasă anormal colorată (galben-roșiatic).

Ecoendoscopia (EUS) este considerată cea mai bună metodă pentru stadializarea invaziei tumorale (T din clasificarea TNM) și este mai puțin fidelă pentru stadializarea afectării ganglionare (N din clasificarea TNM) (Figura 7). Acuratețea globală pentru stadiul T este de 75-85%, iar pentru stadiul N de 65-75%. Acuratețea cea mai bună se înregistrează în cazul stadiilor T_3 și T_4 și cea mai redusă în cazul stadiului T_2. Biopsia cu ac fin în

adenopatiile cu caracteristici maligne EUS creşte acurateţea stadializării N.

III. 4. Stadializarea cancerului esofagian

Stabilirea atitudinii terapeutice în cancerul esofagian necesită evaluarea extensiei loco-regionale a tumorii şi prezenţei metastazelor la distanţă utilizând sistemul de stadializare TNM. Stadializarea cancerului esofagian se realizează prin TC toracică şi abdominală şi EUS. TC reprezintă metoda iniţială de stadializare; în absenţa metastazelor la examenul tomografic, este indicată efectuarea EUS pentru stabilirea profunzimii invaziei tumorale în peretele esofagian şi detecţia metastazelor ganglionare loco-regionale în limfoganglionii toracici (traheali) sau abdominali (celiaci).

American Joint Committee on Cancer (AJCC) şi Union International Contre le Cancer (UICC) au stabilit stadializarea carcinomului esofagian prezentată în Tabelul II.

Speranţa de viaţă în cancerul esofagian avansat simptomatic este de aproximativ 9 luni. În acest stadiu se prezintă aproximativ 50% dintre pacienţi; ei sunt destinaţi tratamentului paliativ. Din restul de 50% cu indicaţie chirurgicală, numai 2/3 beneficiază de intervenţie chirurgicală curativă. Supravieţuirea globală la 1 şi 5 ani, în aceste condiţii, este de 18% şi, respectiv, 5%. Supravieţuirea este dependentă de stadiu. Rata supravieţuirii pentru pacienţii în stadiile I, II, III şi IV (stadializaţi postoperator) este de 60%, 31%, 20% şi, respectiv, 4%. Pentru stadiile 0 şi I, supravieţuirea la 5 ani postoperator este de 100% (tumora limitată la mucoasă, fără adenopatii), 85% (tumora submucosală, fără adenopatii) şi 40% (tumorile care invadează submucoasa şi prezintă adenopatii).

IV. Screening şi supravieţuire în cancerul esofagian. Diagnosticul cancerului esofagian precoce

Sceeningul în masă al cancerului scuamos esofagian este justificat numai în regiunile cu incidenţă crescută (peste 100 de cazuri/

Tabelul II. Stadializarea TNM a cancerului esofagian 2002

Tumora primitivă (T)	Adenopatii regionale (N)*	Metastaze la distanță (M)	Stadiu
Tx Tumora primară nu poate fi evaluată	**Nx** Ganglionii regionali nu pot fi evaluați	**Mx** Prezența metastazelor la distanță nu poate fi evaluată	**Stadiul 0:** TisN0M0
T0 Nu există evidența tumorii primare	**N0** Fără metastaze ganglionare regionale	**M0** Fără metastaze la distanță	**Stadiul I:** T1N0M0
Tis Carcinom *in situ*	**N1** Prezența metastazelor ganglionare regionale	**M1** Prezența metastazelor la distanță	**Stadiul IIA:** T2N0M0; T3N0M0
T1 Tumora invadează lamina propria (**T1m**) sau submucoasa (**T1sm**)			**Stadiul IIB:** T1N1M0; T2N1M0
T2 Tumora invadează muscularis propria			**Stadiul III:** T3N1M0; T4 oricareNM0
T3 Tumora invadează adventicea			**Stadiul IV:** oricareT oricareNM1
T4 Tumora invadează structurile adiacente			

* Pentru esofagul cervical, ganglionii cervicali (inclusiv ganglionii supraclaviculari) sunt considerați regionali; pentru esofagul toracic, ganglionii mediastinali și perigastrici (excluzând ganglionii celiaci) sunt considerați regionali

Esofagul cervical reprezintă segmentul esofagian care începe la marginea inferioară a cartilajului cricoid și se termină la nivelul aperturii toracice superioare (aproximativ 18 cm de la arcada dentară superioară)

Esofagul toracic cuprinde 3 segmente: **segmentul toracic superior** care se extinde de la apertura toracică superioară până la bifurcația traheală (24 cm de la arcada dentară); **segmentul toracic mediu** reprezintă jumătatea proximală a segmentului cuprins între bifurcația traheală și joncțiunea eso-gastrică (limita inferioară situată la aproximativ 32 cm de la arcada dentară); **segmentul toracic inferior** se întinde pe aproximativ 8 cm lungime, reprezentând jumătatea distală a segmentului cuprins între bifurcația traheală și joncțiunea eso-gastrică (limita inferioară situată la aproximativ 40 cm de la arcada dentară).

Pentru clasificarea **pN0** este necesară examinarea histologică a piesei de limfadenectomie mediastinală care să cuprindă cel puțin 6 limfoganglioni.

Metastazele la distanță pentru tumorile esofagiene inferioare se subclasifică în:

M1a metastaze în ganglionii limfatici celiaci

M1b alte metastaze la distanță

Metastazele la distanță pentru tumorile esofagiene superioare se subclasifică în:

M1a metastaze în ganglionii limfatici cervicali

M1b alte metastaze la distanță

Această subclasificare nu se aplică tumorilor esofagului mediu.

100.000 loc) din nordul Chinei și Iranului, India și se efectuează prin examen citologic. În celelalte arii geografice, este indicată numai supravegherea endoscopică individuală a subiecților cu risc crescut pentru cancerul esofagian. Principalele condiții cu risc crescut pentru carcinomul scuamos esofagian sunt: fumatul a peste 25 de țigări pe zi, asocierea dintre consumul de alcool și fumat, achalasia cu evoluție îndelungată (peste 2 decade), tilosis, cancere ale regiunii capului și gâtului, stenozele post-caustice după 4 decade de la ingesta de substanță caustică. Nu există o metodologie standardizată de supraveghere cost-eficientă a acestor pacienți pentru riscul apariției cancerului scuamos esofagian, strategia recomandată constând în examinarea endoscopică periodică pe criterii individuale.

Pacienții cu esofag Barrett necesită supraveghere endoscopică și endobioptică la intervale adecvate, în raport cu prezența și gradul displaziei. Supravegherea esofagului Barrett este justificată de caracterul premalign al afecțiunii pentru adenocarcinomul esofagian. Adenocarcinomul esofagian se dezvoltă prin intermediul secvenței ***metaplazie intestinală-displazie-adenocarcinom***. Obiectivul supravegherii endoscopic-endobioptice a esofagului Barrett constă în detecția displaziei ca leziune premalignă sau a adenocarcinomului esofagian în stadii precoce, asociat cu o rată de supraviețuire crescută. *Displazia* reprezintă o modificare citologică și arhitecturală fundamentală a epiteliului esofagian, cu caracter benign, apărută pe fondul metaplaziei intestinale. Ea poate progresa de la ușoară la severă, apoi la adenocarcinom esofagian. Gradarea displaziei esofagiene este derivată din sistemul propus pentru rectocolita ulcero-hemoragică (Tabelul III).

Deoarece displazia este o modificare focală, se recomandă prelevarea de biopsii multiple circumferențial din 4 cadrane la fiecare 2 cm, pe toată lungimea esofagului Barrett, precum și din ariile ulcerate, nodulare sau stenozate. Intervalele la care se recomandă efectuarea endoscopiei cu endobiopsii variază în raport cu gradul displaziei (Tabelul IV). Alți markeri asociați cu transformarea malignă a esofagului Barrett sunt aneuploidia și

Tabelul III. Clasificarea displaziei asociate esofagului Barrett

Negativă	Absența displaziei
Nedefinită	Modificări epiteliale nedefinite
Pozitivă	
blandă	Nuclei măriți, hipercromatici, care își mențin localizarea bazală celulară; arhitectura criptelor glandulare nemodificată
severă	Nuclei mariți, hipercromatici situați în poziții variate către polul apical celular (pseudostratificare); remanierea arhitecturii glandulare

Tabelul IV. Urmărirea (supravegherea) esofagului Barrett în raport cu gardul displaziei.
Modificat după Sampliner RE, 2000

Negativă (absența displaziei la biosii sistematice efectuate la 2 endoscopii anuale consecutive)	Endoscopie-endobiopsii la 3 ani interval
Displazie blandă	Endoscopie-endobiopsie anual
Displazie severă	Confirmarea rezultatului de către un alt anatomopatolog Endoscopie-endobiopsii sistematice la 3 luni interval (displazie focală) rezecție chirurgicală sau ablație endoscopică (displazie multifocală)

imunohistochimia pozitivă pentru antigenul p53, dar aceste teste au sensibilitate limitată și nu sunt utilizate de rutină în practică.

V. Principii terapeutice

Tratamentul cancerului esofagian este dictat de raportul risc/beneficiu, de preferința pacientului și experiența centrului de tratament. Terapia diferențiată pe stadii reprezintă o abordare

rațională, atât în scop curativ, cât și în scop paliativ.

Pacienții cu cancer esofagian precoce *(stadiile 0, I)* sunt, de regulă, curabili numai prin tratament chirurgical. Rezecția și ablația endoscopică au, de asemenea, caracter curativ în stadiile 0 și I.

Pacienții cu cancer esofagian avansat *(stadiile II A și B și III)* beneficiază de tratament chirurgical (II A) sau un regim terapeutic combinat ce cuprinde tratamentul chirurgical, precedat de radio- și chimioterapie sau numai radio-chimioterapie (stadiul II B). Pacienții cu cancer esofagian în stadiul III pot beneficia de rezecție chirurgicală precedată de radio-chimioterapie sau numai radio-chimioterapie (T3), iar pacienții cu tumori în stadiul T4 au indicație de radio-chimioterapie.

Pacienții cu cancer esofagian metastatic *(stadiul IV)* nu beneficiază de tratament chirurgical; pot fi utilizate, în scop paliativ, radio-chimioterapia și tratamentul endoscopic.

Tratamentul chirurgical reprezintă metoda terapeutică majoră în cancerul esofagian. În centrele dedicate terapiei chirurgicale a cancerului esofagian, mortalitatea operatorie este de aproximativ 7-10%. Procedurile chirurgicale variază atât în ceea ce privește rezecția tumorală, cât și în ceea ce privește reconstrucția tractului digestiv. Alegerea procedurii depinde de variați factori incluzând condiția preoperatorie a pacientului, stadializarea pre- și intraoperatorie, localizarea tumorii, experiența și preferința chirurgului. Astfel, rezecția esofagiană poate fi efectuată prin abord trans-toracic, toraco-abdominal sau transhiatal, iar refacerea continuității digestive se realizează prin anastomoză eso-gastrică intra- sau extra-toracică sau prin interpoziție de intestin, cel mai frecvent colon. Extensia proximală a rezecției trebuie să fie localizată cu cel puțin 10 cm deasupra marginii superioare a tumorii vizibile endoscopic și cu minimum 5 cm sub limita distală a acesteia (pentru carcinomul scuamos). În adenocarcinomul esofagian rezecția trebuie să includă și rezecția gastrică minimum 5 cm distal de limita inferioară a tumorii.

Deși rezecția chirurgicală esofagiană reprezintă terapia

standard în carcinomul esofagian, având în vedere morbiditatea și mortalitatea crescută asociată terapiei chirurgicale, carcinomul localizat la mucoasă poate beneficia de rezecție endoscopică mucosală.

Cancerul esofagian (atât carcinomul scuamos, cât și adenocarcinomul) este sensibil la radioterapia externă. Radioterapia este indicată pacienților cu invazie loco-regională avansată sau metastaze la distanță, pacienților cu risc chirurgical crescut și vârstnicilor (>75 de ani). Radioterapia este contraindicată pacienților cu fistule eso-traheale, mediastinită sau hemoragie digestivă recentă. La majoritatea pacienților, radioterapia determină involuția locală a tumorii, asociată cu grade variate de paliație a manifestărilor clinice. Doza și durata tratamentului nu sunt standardizate, iar beneficiul asocierii radioterapiei intraluminale (brachiterapie) nu este documentat. Majoritatea pacienților tind a răspunde la radioterapie, dar răspunsul este de scurtă durată (luni), iar supraviețuirea la 3 ani în boala extinsă loco-regional este < 10%.

Datorită potențialului metastatic al cancerului esofagian, chimioterapia reprezintă o metodă terapeutică eficientă pentru controlul bolii localizate, în asociere cu tratamentul chirurgical și radioterapia. Atât carcinomul scuamos, cât și adenocarcinomul esofagian sunt sensibile la chimioterapie. Cele mai bune rezultate pot fi obținute prin polichimioterapie; combinația cea mai utilizată este asocierea Cisplatin - 5 Fluorouracil, cu o rată de răspuns obiectiv de 20-40%, dar fără impact semnificativ asupra supraviețuirii.

Pacienții cu cancer esofagian în stadii precoce (0 și I) pot fi tratați *exclusiv chirurgical*, cu o rată înaltă de curabilitate (100% pentru pacienții în stadiul 0 și 60% pentru pacienții în stadiul I). Nu există o bază rațională pentru asocierea radio- sau/și chimioterapiei la tratamentul chirurgical în stadiile I și IIA. Pacienții cu cancer esofagian în stadii precoce care refuză intervenția chirurgicală sau prezintă afecțiuni concomitente ce contraindică tratamentul chirurgical beneficiază de tratament curativ endoscopic constând în *mucozectomie endoscopică, ablație prin metode*

termice sau *terapie fotodinamică*. În aceste cazuri, radio-sau/și chimioterapia asociate ablației endoscopice pot fi utile.

O decizie terapeutică dificilă vizează pacienții în stadii avansate loco-regionale (stadiile IIB și III). Pentru pacienții în stadiul IIB și III, caracterizați prin prezența metastazelor ganglionare, rata de curabilitate prin tratament chirurgical singular scade dramatic, la numai aproximativ 10%, concomitent cu o rată a mortalității chirurgicale de aproximativ 7%. Asocierea tratamentului chirurgical cu radio-chimioterapia pare să ofere cea mai mare șansă de curabilitate acestor pacienți. Comparând rata mică a curabilității cu rata înaltă a morbidității, pacienții cu boală loco-regională avansată, dar fără metastaze la distanță, cu risc chirurgical acceptabil, pot alege între tratamentul chirurgical singular sau radio- și chimioterapia asociată. În prezența riscului chirurgical crescut, este rezonabilă alegerea radio-chimioterapiei. Pentru pacienții cu stare generală alterată, niciuna dintre cele 3 metode nu este indicată, fiind recomandat tratamentul paliativ.

Pentru pacienții cu cancer esofagian metastatic (stadiul IV) tratamentul este paliativ. Tratamentul chirurgical este contraindicat în aceste cazuri; radio- și chimioterapia sunt indicate frecvent în aceste cazuri în scop paliativ și pentru prelungirea supraviețuirii. Paliația este obținută în 60-70% din cazuri.

O varietate de metode endoscopice sunt destinate paliației disfagiei maligne și/sau fistulelor eso-traheale, în cazul pacienților cu cancer esofagian avansat. Alegerea metodei paliative variază în raport cu caracteristicile anatomice ale stenozei/fistulei, preferința pacientului și experiența centrului terapeutic. Aceste metode se subclasifică în *mecanice, termice* și *chimice*. Metodele mecanice cuprind dilatarea cu sonda cu balon sau bujii din policlorură de vinil și plasarea de proteze acoperite din plastic sau metal expandabile. Metodele termice cuprind electrocauterizarea mono- și bipolară, terapia laser NdYAG și coagularea în plasmă de argon. Metodele chimice constau în injectarea de agenți sclerozanți (alcool absolut) în masa tumorală.

O modalitate de ablație tumorală având avantajul selectivității,

dar dezavantajul unui cost ridicat, este terapia fotodinamică (PDT). Un compus fotodinamic (porfimer sodic/Photofrin) injectat sistemic se concentrează preferențial în țesutul tumoral. Selectivitatea crește prin expunerea selectivă a ariei tumorale la lumina roșie laser; aceasta inițiază o reacție fotodinamică a țesutului tumoral fotosensibilizat, soldată cu necroza tumorală.

Concluzii

Carcinomul scuamos esofagian reprezintă unul din cele mai frecvente 10 cancere din lume. Incidența și prevalența acestuia înregistrează variații geografice majore, iar principalii factori de risc sunt reprezentați de fumat și consumul de alcool. Pacienții simptomatici sunt diagnosticați, de regulă, în stadii avansate de boală. Cancerul esofagian precoce este, de regulă, asimptomatic, fiind diagnosticat aproape exclusiv în cadrul programelor de screening sau supraveghere. Diagnosticul de certitudine este fundamentat pe examenul endoscopic și bioptic. Stadializarea prin EUS și TC sunt necesare pentru alegerea protocolului terapeutic optim. Este indicat ca tratamentul sa fie aplicat în centre specializate. Supraviețuirea globală a pacienților cu carcinom scuamos esofagian este sub 10% la 5 ani de la diagnostic. Alegerea mijloacelor terapeutice (chirurgie, endoscopie, radio-chimioterapie sau asocierea acestora) este dependentă de stadiu.

Adenocarcinomul esofagian cunoaște o creștere remarcabilă a incidenței în Europa de Vest și Statele Unite datorită creșterii frecvenței bolii de reflux gastro-esofagian și sindromului Barrett - principalii factori de risc pentru adenocarcinomul esofagian. Supravegherea pacienților cu esofag Barrett pentru apariția displaziei sau adenocarcinomului este singura modalitate de diagnostic precoce. Intervenția chirurgicală în stadiu precoce este curativă. La pacienții cu displazie severă sau adenocarcinom mucosal, o alternativă terapeutică o reprezintă terapia endoscopică. Stadializarea și principiile terapeutice sunt similare cu cele pentru carcinomul scuamos esofagian.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut 2002; 50 (Suppl V): 1-23
2. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2005; 100: 190-200
3. Enzinger PC, Mayer RJ. Medical Progress: esophageal cancer. N Engl J Med 2003; 349: 2241-2252
4. Hashimoto CL, Iriya K, Baba ER, Navarro-Rodriguez T, Zerbini MC, Eisig JN, et al. Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. Am J Gastroenterol 2005; 100: 275-282
5. Inoue H, Rey JF, Lightdale C. Lugol chromoendoscopy for esophageal squamous cell cancer. Endoscopy 2001; 33: 75-79
6. International Union Against Cancer (UICC): Gastric cancer. In: TNM classification of malignant tumours. Sobin RH, Wittekind Ch, eds, 2002. New York: Wiley-Liss: 60-63
7. Lightdale CJ. Esophageal cancer (Practice guidelines). Am J Gastroenterol 1999; 94: 20-29
8. Pech O, May A, Gossner L, Ell C. Adenocarcinoma of the esophagus. In: Gastrointestinal and liver tumors. Scheppach W, Bresalier RS, Tytgat GN, eds. Berlin: Springer 2004: 12-21
9. Popescu I, Ionescu M, Ciurea S, Stănescu C, Gheorghe C, Anghel R, Croitoru A. Neoadjuvant radiochemotherapy for the treatment of epidermoid oesophageal carcinoma: preliminary results on 15 patients. Chirurgia 2003; 98 (6): 499-508
10. Sampliner RE. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated Guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1888-1895
11. Spechler SJ. Squamous cell carcinoma of the esophagus. In: Gastrointestinal and liver tumors. Scheppach W, Bresalier RS, Tytgat GN, eds. Berlin: Springer 2004: 1-11
12. Zuccaro G, Jr. Tumors of the esophagus. In: The esophagus. Castell DO, Richter JE, eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004: 275-289
13. Whittington R, Coia LR, Haller DG, et al. Adenocarcinoma of the esophagus and esophago-gastric junction: the effects of single and combined modalities on the survival and patterns of failure following treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19: 593-596
14. Wong A, Fitzgerald RC. Epidemiologic risk factors for Barrett's esophagus and associated adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 1-10

CANCERUL GASTRIC

I. EPIDEMIOLOGIE

Deoarece peste 95% din tumorile gastrice maligne sunt adenocarcinoame, termenul de cancer gastric este atribuit, uzual, acestui tip histologic.

Cu 750 000 de cazuri noi diagnosticate anual și 650 000 de decese înregistrate anual pe glob, cancerul gastric reprezintă 9.9% din totalul cancerelor nou diagnosticate în lume și cea a doua cauză de deces prin cancer în lume, după cancerul pulmonar.

Cancerul gastric se caracterizează printr-o amplă variabilitate geografică, descriindu-se arii cu mortalitate crescută (Japonia, cu peste 39 decese/100 000 loc/an; țări din America Latină: Costa Rica, Chile; țările din fosta Uniune Sovietică; China) și arii cu mortalitate scăzută (Africa, India, Asia de Sud-Est, Europa de Vest și America de Nord unde rata mortalității este 5.7 decese/100 000 loc/an). Variația incidenței între aceste arii este de până la 10 ori.

Deși există o tendință de scădere a mortalității prin cancer gastric în Europa în ultimii 20 de ani, el ocupă totuși locul al treilea, după cancerul pulmonar și colorectal, cu 137 900 decese

estimate în 2004 (8.1% din decesele prin cancer). În România, rata mortalității prin cancer gastric este de 2 ori mai mare decât în țările Uniunii Europene, cu 16.67 decese/100 000 loc/an pentru bărbați și 6.08 decese/100 000 loc/an pentru femei (10.8% din decesele prin cancer). În prezent se constată o creștere a incidenței cancerului gastric proximal (cardie) față de cel distal.

II. Factori de risc și afecțiuni cu risc crescut

Principalii factori etiopatogenici pentru cancerul gastric sunt reprezentați de *Helicobacter pylori* (HP) - declarat de către OMS carcinogen de ordinul I pentru cancerul gastric, *dietă* (alimente conservate prin sărare, uscare, afumare, dieta bogată în nitriți și nitrați și săracă în vegetale, vitamina C, - caroteni) și *factori ereditari* (istoricul familial pozitiv pentru rudele de gradul I crește riscul pentru dezvoltarea cancerului gastric de aproximativ 3 ori) (Tabelul I).

HP este responsabil de 75% din toate cancerele gastrice non-cardiale. Riscul pentru dezvoltarea cancerului gastric este de aproximativ 6 ori mai mare la pacienții HP-pozitivi Cag A-pozitivi comparativ cu pacienții HP-pozitivi Cag A-negativi; riscul crește de aproximativ 9 ori la pacienții cu infecție HP mai veche de 15 ani. Mecanismul principal pentru carcinogeneza gastrică în

Tabelul I. Factori de risc pentru cancerul gastric

Infecția cu **Helicobacter pylori**
Dieta bogată în alimente sărate, murate, uscate, afumate și săracă în fructe și legume proaspete
Factori ereditari: cancerul colorectal ereditar non-polipozic; rudele de gradul I ale pacienților cu cancer gastric; grup sanguin A
Condiții premaligne: displazia ; gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală; anemia Biermer; polipii gastrici adenomatoși; ulcerul gastric; stomacul rezecat; boala Menetrier

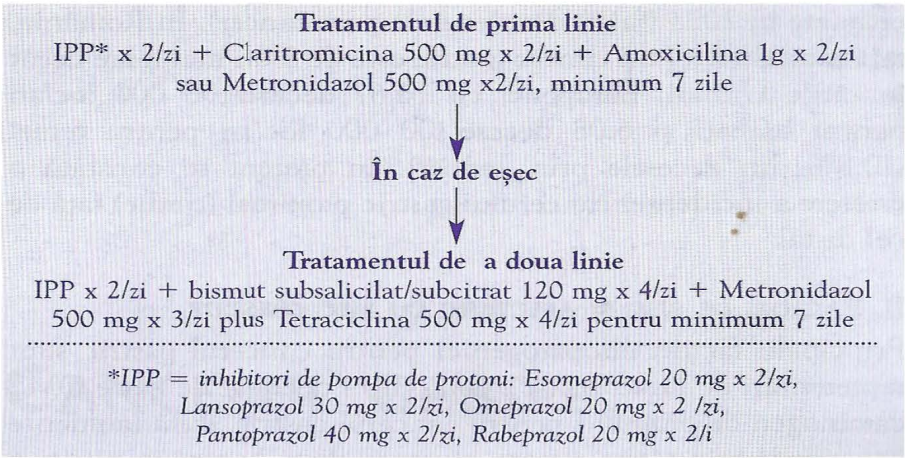


Figura 1. Regimul terapeutic recomandat pentru eradicarea HP
după Consensul European, Malfertheiner P et al, 2002

prezența infecției HP este apoptoza indusă de tulpinile virulente, Cag A-pozitive, ce determină atrofia glandelor gastrice, metaplazie intestinală, displazie și, ulterior, apariția carcinomului gastric.

Indicațiile eradicării infecției HP sunt: ulcerul activ sau inactiv, gastrita atrofică, stomacul rezecat și rudele de gradul I ale pacienților cu cancer gastric. Regimul terapeutic constă în una dintre schemele aprobate în cadrul Consensului European de la Maastricht (Figura 1).

Se descriu, de asemenea, o serie de *factori* și *condiții asociate* cu un risc crescut pentru dezvoltarea cancerului gastric: gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală, anemia Biermer, polipii adenomatoși gastrici, ulcerul gastric, stomacul rezecat, boala Menetrier și displazia gastrică. *În cazul acestor grupuri populaționale se recomandă supravegherea endoscopic-endobioptică pentru depistarea precoce a cancerului gastric.*

III. Metode și criterii de diagnostic

Diagnosticul cancerului gastric este fundamentat pe 1) *anamneză*

și examen clinic, 2) *examen radiologic* și 3) *endoscopie digestivă superioară cu prelevare de biopsii/citologie*. Endoscopia digestivă cu prelevare de biopsii reprezintă metoda de certitudine pentru diagnosticul cancerului gastric.

În raport cu invazia parietală și prezența metastazelor, cancerul gastric se subclasifică în cancer gastric precoce și avansat; cele 2 forme diferă din punct de vedere terapeutic și prognostic. *Cancerul gastric precoce* interesează mucoasa, cu/fără afectarea submucoasei și a limfoganglionilor loco-regionali. *Cancerul gastric avansat* reprezintă cancerul gastric care depășește submucoasa; el se asociază în proporție crescută cu prezența metastazelor loco-regionale și la distanță.

Din punct de vedere histologic, cea mai utilă clasificare a cancerului gastric este cea propusă de Lauren, în 2 forme: intestinală și difuză (Figura 2 A și B). Această clasificare are drept criteriu aspectul histologic arhitectural al tumorii; între cele 2 tipuri există diferențe epidemiologice, morfologice, etiopatogenice și prognostice (Tabelul II).

III.1. Anamneza și examenul clinic

Cancerul gastric precoce este, în aproximativ 80% din cazuri, *asimptomatic*, fapt demonstrat în cadrul programelor de screening în masă pentru depistarea precoce a cancerului gastric. Atunci când

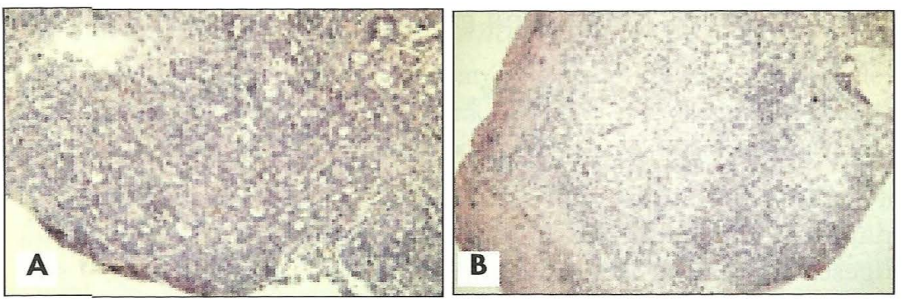


Figura A și 2B. Aspect histologic de adenocarcinom gastric formă intestinală ((2A) și difuză (2B) (HEx20)
(colecția Dr. G. Becheanu și M. Dumbravă)

Tabelul II. Clasificarea histologică a cancerului gastric (Lauren)
După Elder JB, 1995

Criteriu	Tipul intestinal	Tipul difuz
Grad de diferențiere	bine diferențiat (formare de glande)	nediferențiat (celule maligne izolate, solitar sau în cuiburi)
Asocierea cu metaplazia intestinală	da	nu
Aspect macroscopic	bine circumscris (polipoid sau ulcerat)	margini indistincte (linita plastică)
Diseminare	precoce hepatic	precoce peritoneal
Epidemiologie	este întâlnit frecvent în ariile cu incidență crescută, la sexul masculin și la vârstnici	este întâlnit cu frecvență egală atât în ariile cu incidență crescută, cât și în ariile cu incidență redusă, e mai frecvent la tineri și la sexul feminin
Prognostic	mai bun decât în tipul difuz	infaust

există simptome, acestea sunt, de regulă, de tip *dispeptic*. Diagnosticul de cancer gastric precoce este rar în afara programelor de supraveghere destinate grupurilor cu risc crescut. Diagnosticul cancerului gastric precoce se bazează pe o rată crescută de suspiciune în cazul pacienților peste 40 de ani cu sindrom dispeptic. În cancerul gastric precoce, examenul obiectiv este negativ.

În *cancerul gastric avansat*, semnele și simptomele clinice sunt prezente la peste 90% dintre pacienți. Manifestările clinice pot fi sistematizate în 1) manifestări sugestive pentru o afecțiune a tubului digestiv superior (sindrom dispeptic); 2) manifestări sugerând o anumită topografie la nivelul tubului digestiv superior; 3) manifestări datorate complicațiilor; 4) sindroame paraneoplazice; 5) semne generale nespecifice.

1. Manifestări sugestive pentru o afecțiune care interesează tubul digestiv superior

Durerea este, de obicei, primul simptom. Ea se asociază în momentul prezentării cu scădere ponderală. Durerea este mai frecventă în cancerul gastric localizat la nivelul corpului gastric sau în cel situat pe mica curbură, cancerul gastric localizat pe marea curbură fiind, în general, silențios. Durerea poate fi acută sau cronică și este întâlnită în 70% din cazuri. Durerea epigastrică poate fi de tip ulceros (la 25% dintre pacienți), mai ales în cazul tumorilor ulcerate, sau poate fi descrisă ca "jenă/disconfort", "arsură" sau senzație de "plenitudine epigastrică". La cei mai mulți dintre pacienți, durerea apare imediat după masă, de obicei zilnic și după fiecare masă și nu este ameliorată de alimentație sau antiacide. Pacientul se simte mai bine *a jeun*. Durerea intensă, cu iradiere posterioară, poate indica penetrarea în pancreas.

2. Manifestări sugerând o anumită topografie la nivel gastric

Disfagia reprezintă deglutiția dificilă. Poate fi primul simptom în cancerul gastric proximal care infiltrează cardia. *Vărsăturile* alimentare repetate, zilnice, cu alimente nedigerate, apar tardiv în cancerul gastric antral obstructiv. Sațietatea precoce este un simptom rar și neglijat; se datorează lipsei de distensibilitate a peretelui gastric și caracterizează formele difuz infiltrative (linita plastică).

3. Manifestări datorate complicațiilor sau metastazelor

Hemoragia digestivă superioară poate fi prezentă sub formă de melenă (frecvent) sau hematemeză (10-15% din cazuri), rareori severă. *Perforația*, determinând peritonită și abdomen acut, se produce rareori și poate simula ulcerul perforat. *Extensia la colonul transvers* poate determina o fistulă gastro-colică manifestată prin vărsături cu caracter fecaloid sau apariția alimentelor recent ingerate în scaun. *Metastazele cancerului gastric* pot determina hepatomegalie, asociată frecvent cu icter, distensie abdominală datorată ascitei prin metastaze peritoneale, splenomegalie prin

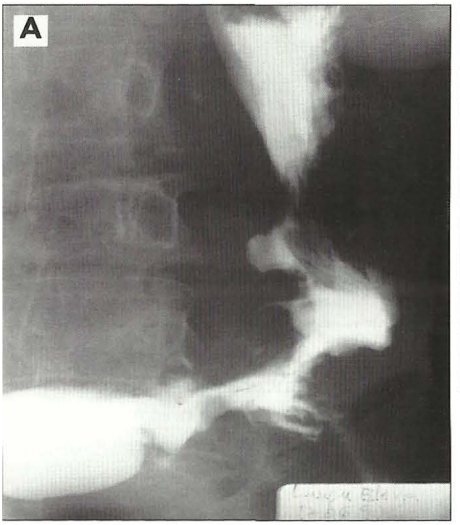
invazia axului spleno-portal și hipertensiune portală segmentară, masă tumorală palpabilă în fundul de sac Douglas (semn Blumer) prin diseminarea peritoneală a tumorii, metastaze ganglionare cum sunt adenopatia supraclaviculară stângă (semnul Virchow) și axilară anterioară stângă (Irish's node), infiltrare ombilicală (Sister Joseph's nodule), epididimală sau testiculară, metastaze ovariene, de obicei bilaterale (tumoră Kruckenberg), metastaze la nivelul SNC (diseminarea cancerului gastric reprezintă cea mai frecventă cauză de metastaze meningeale), metastaze pleuro-pulmonare manifestate prin tuse, expectorație hemoptoică și revărsat pleural.

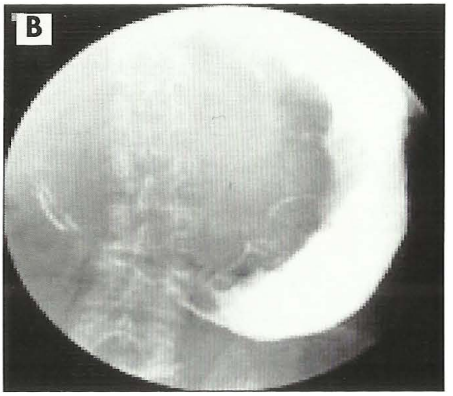
4. Sindroamele paraneoplazice

Pot preceda uneori detecția tumorii gastrice. Au fost descrise: tromboflebita recurentă (sindrom Trousseau), acanthosis nigricans, dermatomiozite, keratoza verucoasă și pruriginoasă brusc instalată (semnul Leser-Trelat), osteoartropatia, sindromul nefrotic, neuropatie senzitivă și/sau motorie, ataxie și manifestări psihice (tulburări comportamentale, tulburări de memorie, stări confuzive).

5. Semne generale nespecifice

Anorexia este un simptom comun în cancerul gastric avansat. Anorexia selectivă pentru carne este sugestivă pentru diagnosticul de cancer gastric, deși poate fi întâlnită și în alte cancere ale tractului gastrointestinal. *Scăderea ponderală* se corelează semnificativ cu durata de supraviețuire; 80% din pacienții cu cancer gastric avansat au o scădere ponderală de peste 10% din greutatea ideală. *Febra* apare în stadii terminale prin necroza tumorii primitive sau a metastazelor. *Paloarea* are ca substrat anemia cu multiple mecanisme (hemoragie digestivă acută/cronică, gastrită atrofică cu anemie Biermer, metastaze interesând măduva hematogenă, hemoliză). În cancerul gastric avansat, îndeosebi în localizările antrale, poate fi detectată o *masă tumorală palpabilă* în epigastru (în aproximativ 30% din cazuri).





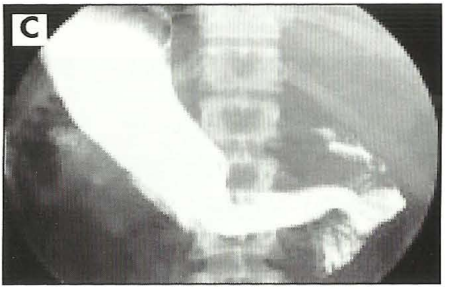


Figura 3 (A, B, C). Aspect radiologic de cancer gastric: nișă malignă (3A), formă vegetantă în porțiunea verticală gastrică (3B) și aspect infiltrativ la nivelul antrului gastric (3C) *(colecția Dr. G. Goldiș)*

III.2. Examenul radiologic

Identificarea radiologică a cancerului gastric precoce necesită tehnici speciale de compresie și examinare cu dublu contrast prin care se pot pune în evidență tumori cu diametrul de 5-10 mm în 75% din cazuri. Cancerul gastric avansat se poate prezenta ca o *masă polipoidă gastrică, ulcer/ulcerație*, de obicei situată în interiorul unei mase lezionale, sau ca *proces infiltrativ parietal* (Figura 3 A, B, C).

III.3. Endoscopia digestivă superioară cu prelevare de biopsii/citologie

Orice modificare radiologică sugestivă pentru cancer gastric impune examenul endoscopic și bioptic. Pentru o probabilitate

Figura 4. Aspect endoscopic de cancer gastric ulcerat (nișă malignă)

Figura 5. Aspect endloscopic de cancer gastric infiltrativ (porțiunea orizontală, fața posterioară, marea curbură)

Figura 6A și 6B. Aspect polipoid-vegetant de cancer gastric (6A) și vegetant-ulcerat și infiltrativ stenozant de cancer gastric antral (6B)

maximă a diagnosticului de cancer se recomandă prelevarea a 4-8 fragmente mucosale din marginile leziunilor de tip ulceros în timpul endoscopiei digestive (Figura 4); din leziunile de tip infiltrativ (Figura 5) și exofitic (vegetant) (Figura 6) se recomandă prelevarea a multiple biopsii, sediul acestora fiind mai puțin important. Citologia endoscopică se poate efectua înainte sau după biopsie prin periajul leziunii sau aspirație; ea este utilă îndeosebi în leziunile ulcer-like.

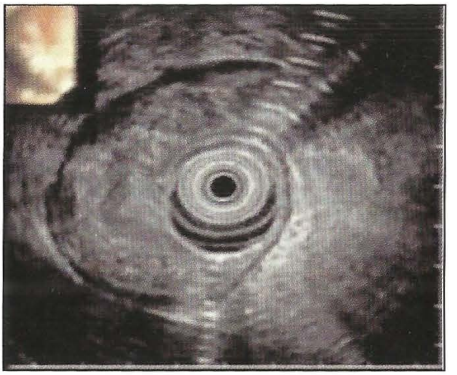


Figura 7. Aspect ecoendoscopic (EUS) de cancer gastric infiltrativ recidivant după rezecția gastrică, ce afectează porțiunea verticală gastrică, până la nivelul muscularei propria (T2)

III.4. Stadializarea cancerului gastric

Sistemul TNM pentru stadializarea cancerului gastric, revizuit în 2002, permite planificarea strategiei terapeutice în raport cu extensia afecțiunii. Metodele care permit stadializarea sunt *ecoendoscopia* (destinată evaluării extensiei loco-regionale și adenopatiilor) (Figura 7) și *tomografia computerizată* (destinată evaluării metastazelor la distanță).

American Joint Committee on Cancer (AJCC) și Union International Contre le Cancer (UICC) au revizuit în 2002 sistemul de stadializare (Tabelul III). Netratat, cancerul gastric are o speranță de viață medie de 4-6 luni în prezența metastazelor hepatice și 4-6 săptămâni în prezența carcinomatozei peritoneale. La pacienții care beneficiază de rezecție gastrică, supraviețuirea la 5 ani în studiile europene este de 86% în stadiul IA, 72% în stadiul IB, 47% în stadiul II, 34% în stadiul IIIA, 25% în stadiul IIIB și 16% în stadiul IV.

IV. Screening și supraveghere în cancerul gastric. Diagnosticul cancerului gastric precoce

Metodologia depistării cancerului gastric precoce diferă în raport cu grupul populațional și riscul de dezvoltare a cancerului gastric Depistarea precoce a cancerului gastric prin aplicarea **screening-ului în masă** este indicată numai în regiunile cu incidență crescută

Tabelul III. Stadializarea TNM a cancerului gastric 2002

Tumora primitivă (T)	Adenopatii regionale (N)*	Metastaze la distanță (M)	Stadiu
Tx Tumora primară nu poate fi evaluată	Nx Ganglionii regionali nu pot fi evaluați	Mx Prezența metastazelor la distanță nu poate fi evaluată	**Stadiul 0:** TisN0M0
T0 Nu există evidența tumorii primare	N0 Fără metastaze ganglionare regionale	M0 Fără metastaze la distanță	**Stadiul IA:** T1N0M0
Tis Carcinom in situ (limitat la mucoasă, fără penetrarea membranei bazale)	N1 Prezența metastazelor ganglionare interesând 1-6 limfoganglioni regionali	M1 Prezența metastazelor la distanță; metastazele la distanță includ și metastazele ganglionare care afectează ganglionii paraaortici, retropancreatici și mezenterici	**Stadiul IB:** T1N1M0 T2a/bN0M0 **Stadiul II:** T1N2M0 T2a/bN1M0 T3N0M0 **Stadiul IIIA:** T2a/bN2M0 T3N1M0 T4N0M0 **Stadiul IIIB:** T3N2M0 **Stadiul IV:** T4N1,2,3M0 T1,2,3N3M0 Oricare T, oricare N, M1
T1 Tumora invadează mucoasa, cu sau fără afectarea submucoasei	N2 Prezența metastazelor ganglionare interesând 7-15 limfoganglioni regionali		
T2 Tumora invadează musculara propria sau subseroasă	N3 Prezența metastazelor ganglionare interesând peste 15 limfoganglioni regionali*		
T2a invazia muscularei	*Limfoganglionii regionali sunt: perigastrici, de-a lungul micii și marii curburi gastrice, celiaci hepato-duodenali, precum și ganglionii care însoțesc următoarele artere: gastrica stângă, hepatica comună, splenica*		
T2b invazia subseroasei			
T3 Tumora penetrează seroasa (peritoneul visceral), fără invazia structurilor adiacente			
T4 Tumora invadează structurile adiacente (splina, colon transvers, ficat, diafragm, pancreas, perete abdominal, rinichi, suprarenale, intestin subțire, retroperitoneu			

Pentru clasificarea pTNM a cancerului gastric este necesară examinarea a cel puțin 15 ganglioni limfatici loco-regionali

(Japonia) și se efectuează prin examen endoscopc și bioptic. În celelalte arii geografice este indicată numai **supravegherea individuală** endoscopică a subiecților cu risc crescut pentru cancer gastric.

Supravegherea aplicată grupurilor populaționale cu risc crescut de dezvoltare a cancerului gastric ***bacienții cu gastrită cronică atrofică cu metaplazie intestinală și anemie pernicioasă, adenoame gastrice, ulcer gastric, stomac rezeca pentru o afecțiune***

benignă sau malignă) se aplică în ariile geografice cu incidență moderată.

IV.1. Populația asimptomatică cu risc standard

Sub raportul cost/beneficiu, depistarea precoce a cancerului gastric prin aplicarea screeningului în masă este recomandată numai în ariile cu risc crescut de cancer gastric (Japonia). Utilizarea endoscopiei digestive superioare în acest scop în Japonia a condus la o rată de detecție precoce de 40% din cazurile nou diagnosticate de cancer gastric și o rată mare de curabilitate chirurgicală (rata de supraviețuire la 5 ani 89-96%).

IV.2. Populația cu risc crescut

Gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală și anemia pernicioasă

Gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală (Figura 8 A și B) se asociază cu tipul intestinal de cancer gastric. Datorită

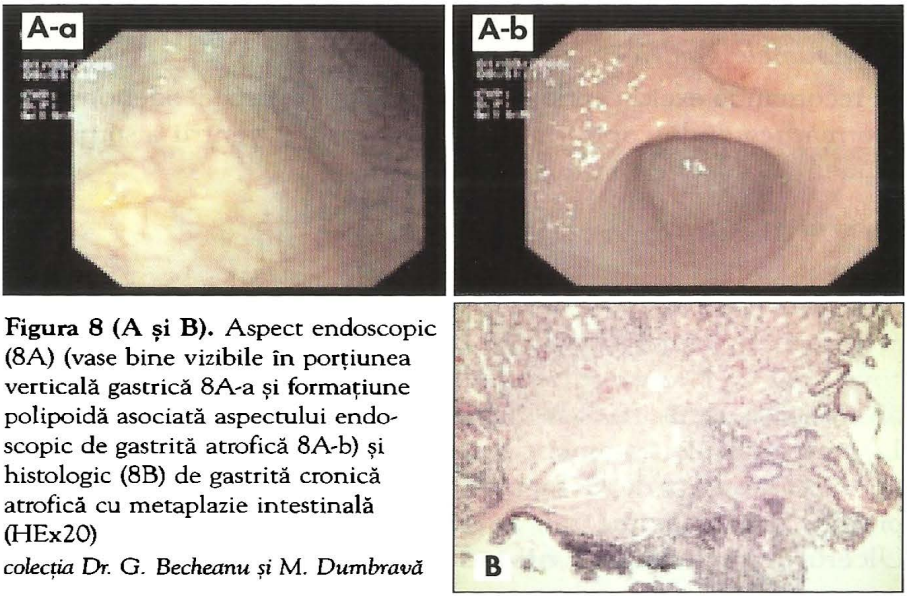


Figura 8 (A și B). Aspect endoscopic (8A) (vase bine vizibile în porțiunea verticală gastrică 8A-a și formațiune polipoidă asociată aspectului endoscopic de gastrită atrofică 8A-b) și histologic (8B) de gastrită cronică atrofică cu metaplazie intestinală (HEx20)
colecția Dr. G. Becheanu și M. Dumbravă

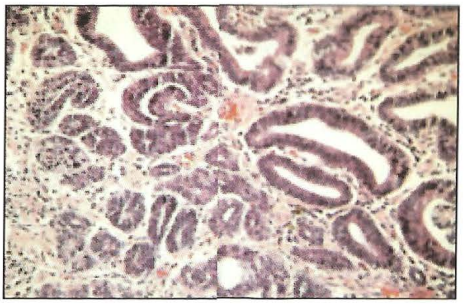


Figura 9. Displazie gastrică detectată în cursul supravegherii gastritei cronice atrofice cu metaplazie intestinală (HEx20)
colecția Dr. G. Becheanu și M. Dumbravă

frecvenței crescute a gastritei atrofice cu metaplazie intestinală în populație, în 1994, la Congresul Mondial de Gastroenterologie de la Los Angeles, s-a stabilit utilitatea urmăririi periodice a acestor pacienți, îndeosebi în ariile cu incidență crescută și în cazul istoricului familial pozitiv. Deși intervalul de urmărire nu este standardizat, se recomandă efectuarea unei endoscopii digestive superioare la 5 ani interval, cu prelevare standardizată de biopsii multiple pentru detecția displaziei gastrice (Fgura 9); detecția displaziei gastrice severe poate impune intervenție chirurgicală.

Adenoamele gastrice

Se recomandă excizia endoscopică a polipilor gastrici adenomatoși și urmărirea endoscopică anuală a pacientului pentru a surprinde recurența sau/și malignizarea (Figura 10 A, B).

Ulcerul gastric

Ulcerul gastric se urmărește endoscopic la 8 și 12 săptămâni de tratament pentru evaluarea cicatrizării (Figura 11 A și B), prin prelevare de biopsii multiple (6-8 fragmente). Ulcerul gastric confirmat ca benign și cicatrizat la 12 săptămâni de tratament nu necesită urmărire endoscopică. Ulcerul gastric nevindecat la 12 săptămâni de tratament corect condus (*ulcer gastric refractar*) se tratează timp de 8 săptămâni cu inhibitori de pompă de protoni doză maximă sau se supune intervenției chirurgicale. Ulcerul refractar rămas nevindecat după cele 8 săptămâni de

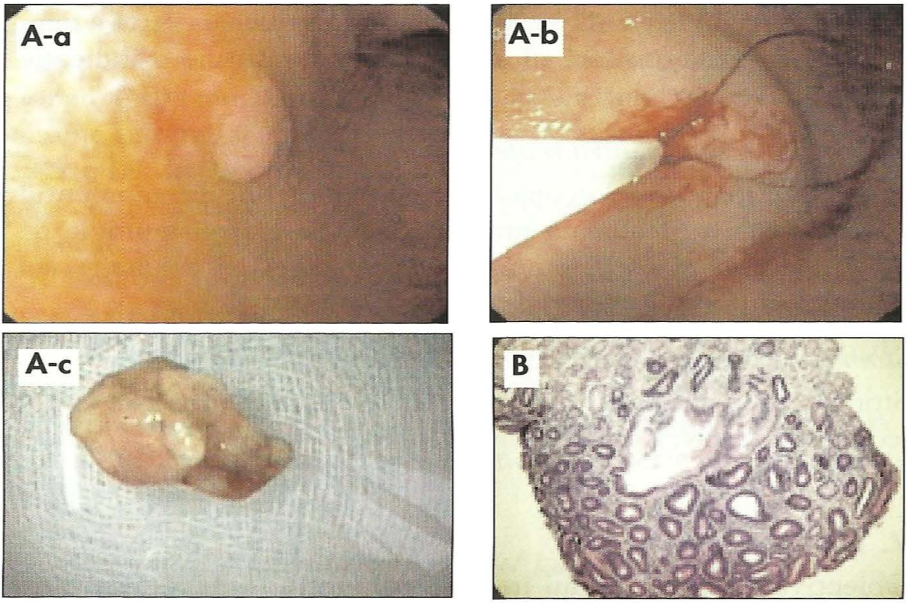


Figura 10 (A și B). Polip gastric adenomatos în cursul polipectomiei efectuate după injectare de adrenalină 1:10 000 (10A: a, b, c) și examenul histopatologic ce relevă structură de polip adenomatos cu displazie moderată (10B)

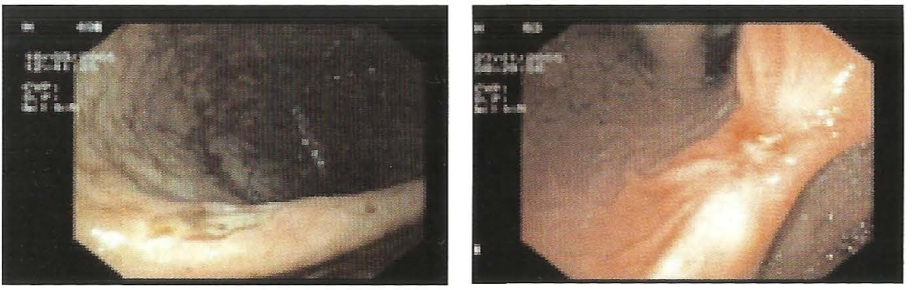


Figura 11 (A și B). Aspect endoscopic de ulcer gastric activ situat la nivelul unghiului gastric (11A) și cicatrizat (11B)

tratament are indicație chirurgicală pentru excluderea certă a neoplaziei. Displazia asociată ulcerului gastric constituie o indicație chirurgicală.

Stomacul rezecat pentru o afecțiune benignă

Necesită urmărire endoscopică după 15-20 de ani din momentul rezecției, care se realizează prin prelevare de biopsii multiple de la nivelul gurii de anastomoză destinate detecției displaziei sau carcinomului primitiv de bont gastric.

Stomacul rezecat pentru cancer gastric

Stomacul rezecat pentru cancer gastric necesită urmărire endoscopică și bioptică anuală.

V. Principii terapeutice

Obiectivele tratamentului în cancerul gastric sunt reprezentate de creșterea supraviețuirii prin rezecția curativă a tumorii și/sau creșterea calității vieții prin tratamentul durerii, obstrucției și sângerării digestive.

Metodele terapeutice pentru atingerea acestor obiective sunt chirurgicale, endoscopice și oncologice (chimio- și radioterapia). Pentru creșterea supraviețuirii, se recomandă ca tratamentul să fie aplicat în centre cu experiență pentru chirurgia oncologică, în echipă (chirurg, gastroenterolog, oncolog-radioterapeut) și după protocoale standardizate.

Rezecția chrurgicală rămâne principala modalitate terapeutica, atât în scop curativ, cât și paliativ. Extensia rezecției gastrice depinde de localizarea tumorii: tumorile localizate în 1/3 distala sau antru necesită gastrectomie subtotală, în timp ce tumorile localizate în porțiunea mijlocie sau proximală necesită gastrectomie totală. După gastrectomia totală, cea mai indicată reconstrucție este cea prin anastomoză Roux-en-Y. Extensia disecției ganglionare la pacienții cu rezecție cu tentă curativă (margini de rezecție fără celule maligne evidențiate microscopic - R0) este

controversată. Tehnica standard în Japonia și în unele centre din Europa este rezecția chirurgicală radicală cu disecția stației 2 ganglionare (N2) (ganglionii perigastrici, de la nivelul arterei hepatice comune, arterei splenice și arterei gastrice stângi) - așa numita rezectie D2. În Japonia, rezecția D2 are o mortalitate de 1-2%, în timp ce în Europa este de 10%, fără o îmbunătățire evidentă a supraviețuirii.

Chimioterapia este indicată ca terapie adjuvantă la pacienții cu rezecție chirurgicală cu viză curativă și metastaze ganglionare regionale. De asemenea, chimioterapia este indicată la pacienții cu cancer avansat loco-regional și metastazat.

Radioterapia, asociată, de regulă, chimioterapiei este utilă pentru paliația simptomelor în cancerul gastric cu metastaze osoase.

1. Tratamentul pacienților cu cancer gastric localizat

Acest stadiu al cancerului gastric se caracterizează prin rezecabilitatea tumorii și absența metastazelor la distanță. Aproximativ 1/3 din cazurile de cancer gastric sunt rezecabile cu tentă curativă la momentul prezentării. Tipul intervenției chirurgicale (gastrectomie totală/subtotală) este dictat de mărimea și localizarea tumorii. O limită de securitate oncologică de 5-10 cm față de marginile tumorii în momentul rezecției se asociază cu o rată minimă a recurențelor. Limfadenectomia asociată se impune la pacienții cu rezecție cu tentă curativă. Prognosticul post-operator după rezecția curativă este asociat negativ cu profunzimea invaziei parietale, interesarea limfoganglionilor regionali, invazia vasculară și aneuploidia celulelor maligne. Probabilitatea de supraviețuire la 5 ani la pacienții cu rezecție curativă este de 25% pentru tumorile gastrice distale și sub 10% pentru tumorile proximale.

În tumorile localizate strict la mucoasă se poate efectua rezecția endoscopică mucosală în scop curativ. Indicațiile acestei metode terapeutice sunt: adenocarcinomul gastric bine diferențiat, cu aspect polipoid, sub 10 mm, tipul IIb sau II c, fără ulcer sau cicatrice sau sub 2 cm diametru (tipul IIa) (Figura 12 și 13).

Figura 12. Aspect endoscopic de cancer gastric precoce în timpul rezecției endoscopice mucosale

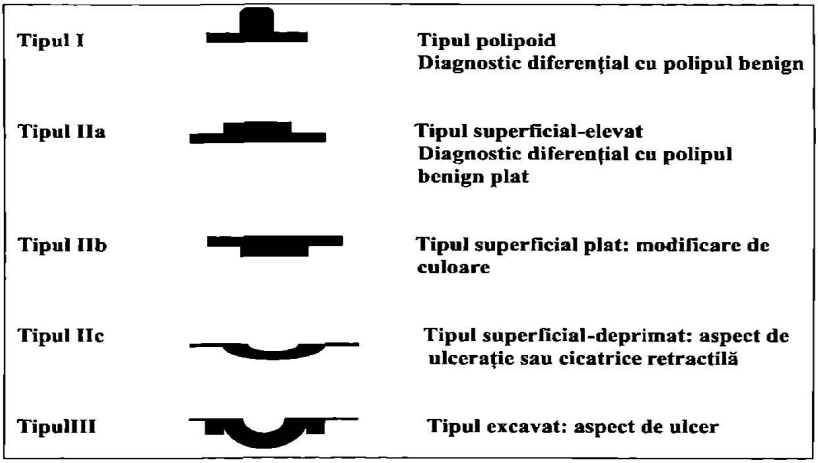


Figura 13. Diagrama reprezentând clasificarea endoscopica a cancerului gastric precoce

(dupa Societatea Japoneza pentru Studiul Cancerului Gastric)

2. *Tratamentul pacienților cu cancer gastric local avansat*

În cancerul gastric avansat cu extensie loco-regională, fără metastaze la distanță, conduita terapeutică se decide numai în momentul laparatomiei exploratorii care evaluează extensia tumorii și apreciază rezecabilitatea; astfel, 50-60% dintre pacienți sunt nonrezecabili în scop curativ la momentul diagnosticului. La acești pacienți se preferă rezecția (margini de rezecție cu țesut malign restant evidențiat microscopic - R1 sau macroscopic - R2) în locul tehnicilor de by-pass al tumorii. Se poate asocia polichimioterapia.

3. *Tratamentul pacienților cu cancer gastric diseminat*

În prezența metastazelor la distanță, chirurgia are un rol paliativ, adresându-se complicațiilor: sângerare, obstrucție și durere. Sângerarea și obstrucția proximală pot fi tratate prin metode endoscopice. Iradierea are și ea un rol paliativ, adresându-se tumorilor non-rezecabile, iar supraviețuirea poate fi prelungită dacă se asociază iradierea cu chimioterapia. În 30-50% din cazuri, prin polichimioterapie în tumorile non-rezecabile se poate obține o reducere cu 50% a masei tumorale (răspuns parțial), cu prelungirea supraviețuirii.

Concluzii

Cancerul gastric reprezintă cea de a doua cauză de deces prin cancer în lume, după cancerul pulmonar, cea de a treia cauză în Europa, iar în România frecvența acestuia este considerată medie. Cancerul gastric se dezvoltă, uzual, în prezența inflamației cronice a mucoasei gastrice, care determină în decursul anilor pan-gastrită, gastrită atrofică cu hipoclorhidrie și metaplazie intestinală. Factorii de risc implicați în carcinogeneza gastrică sunt reprezentați de infecția cu HP tulpini Cag A-pozitive, dieta bogată în alimente sărate și săracă în legume și fructe proaspete și refluxul duodenogastric dezvoltat în condiții particulare. Toți acești factori, în asociere cu alți factori de mediu și predispoziția genetică, duc la apariția cancerului gastric la populația cu vârstă medie (40-50 de

ani) și la vârstnici. Triada clasică a manifestărilor clinice - durere, anorexie și scădere ponderală - se asociază cu cancerul gastric avansat și are prognostic nefast. Cancerul gastric precoce, frecvent asimptomatic sau minim simptomatic (dispepsie), poate fi diagnosticat în cadrul programelor de screening/supraveghere. Tratamentul curativ este chirurgical, dependent de stadiu, sau endoscopic - în cazul cancerului gastric precoce. Cea mai logică metodă de profilaxie a cancerului gastric implică screeningul infecției HP la subiecții cu sindrom dispeptic și tratamentul indivizilor detectați HP-pozitivi.

Bibliografie selectivă

1. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut 2002; 50 (Suppl V): 1-23
2. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (Guideline): Endoscopic mucosal resection. Gastrointest Endosc 2000; 52: 860-863
3. Axon ATR, Boyle P, Riddell RH, et al. Summary of a Working Party on the surveillance of premalignant lesions. Am J Gastroenterol 1994; 89: S160-S 168
4. Axon ATR, Dixon MF, Sue-Ling HM. Gastric cancer. In: Gastrointestinal and liver tumors. Scheppach W, Bresalier RS, Tytgat GN, eds. Berlin: Springer 2004: 37-58
5. Blackshaw RJC, Barry JD, Edwards P, Allison MC, Lewis WG. Open-access gastroscopy is associated with improved outcomes in gastric cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 1333-1337
6. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann Oncol 2005; 16: 481-488
7. Elder JB. Carcinoma of the stomach. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. Bockus Gastroenterology, Philadelphia: WB Saunders Company 1995; 859-874
8. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0., Lyon: IARC Press 2004
9. Gheorghe C, Sporea I, Becheanu G, Gheorghe L. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. Rom J Gastroenterol 2002; 11: 33-38
10. Hundahl S, Phillips J, Menk H. The National Cancer Database report on

poor survival of US gastric carcinoma patients treated with gastrectomy. Cancer 2000; 88: 921
11. International Union Against Cancer (UICC): Gastric cancer. In: TNM classification of malignant tumours. Sobin RH, Wittekind Ch, eds, 2002. New York: Wiley-Liss: 65-68
12. Levi F, Lucchini F, Gonzalez JR, Fernandez E, Negri E, La Vecchia C. Monitoring falls in gastric cancer mortality in Europe. Ann Oncol 2004; 15: 338-345
13. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection - The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167-180
14. Sreedharan A, Clough M, Hemingbrough E, Gatta L, Chalmers DM, Chalmers DM, et al. Cost-effectiveness and long-term impact of Helicobacter pylori "test and treat" service in reducing open access endoscopy referrals. Eur J Gastroenterol 2004; 16: 981-986
15. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Shimotsuma M, Yamauchi H. Treatment strategy of limited surgery in the treatment guidelines for gastric cancer in Japan. The Lancet Oncology 2003; 4: 423-428

CANCERUL COLORECTAL

I. EPIDEMIOLOGIE

Cancerul colorectal rămâne o cauză majoră de morbiditate și mortalitate în lume, afectând 1 din 20 de persoane în ariile cu un standard socio-economic crescut (Europa, America de Nord, Australia, Noua Zeelandă). Incidența cancerului colorectal se caracterizează printr-o amplă variabilitate geografică, existând diferențe de aproximativ 3-4 ori între ariile cu incidență redusă, sub 10/100 000 loc (Africa, Asia America Latină) și ariile cu incidență crescută, peste 30/100 000 loc (America de Nord, Hawaii, Noua Zeelandă, Australia, Europa vestică).

În 2004, în Europa, au fost estimate 2 886 800 noi cazuri și 1 711 000 decese prin cancer. Cu 376 400 noi cazuri și 203 700 decese, cancerul colorectal reprezintă 13% din toate cazurile de cancer nou diagnosticate în Europa în 2004, 12% din totalitatea deceselor prin cancer și cea de a doua cauză de deces prin cancer (după cancerul pulmonar). Cancerul pulmonar, mamar și colorectal însumează 2/5 din toate cancerele, iar cancerul pulmonar, gastric, mamar și colorectal este responsabil de aproximativ ½ din toate decesele prin cancer în Europa. Diferențiat pe sexe, cancerul

colorectal reprezintă cea de a doua cauză de deces prin cancer în Europa la ambele sexe (după plămân la bărbați și sân la femei). În România, incidența cancerului colorectal în 2000 a fost de 9.4% (cu 5889 cazuri), iar mortalitatea de 8.9% (cu 3406 cazuri).

II. Factori de risc și afecțiuni cu risc crescut

Factorii de risc asociați cu dezvoltarea cancerului colorectal sunt reprezentați de *factorii de mediu, vârsta peste 40 de ani, predispoziția genetică, antecedentele personale de adenoame sau carcinoame colorectale și bolile inflamatorii intestinale idiopatice (rectocolita ulcero-hemoragică și boala Crohn)* (Tabelul 1).

A. Factorii de mediu

1. Dieta

Dieta hipercalorică, bogată în grăsimi, proteine și carne roșie și săracă în fibre alimentare, fructe și legume proaspete, vitamine (caroten, tocoferol, acid ascorbic) și micronutrimente (calciu, seleniu) este recunoscută pentru rolul său predispozant asupra carcinogenezei colorectale.

Consumul crescut de lipide și carne predispune la dezvoltarea cancerului colorectal, îndeosebi la nivelul colonului stâng (sigmoid, descendent). În țările cu incidență crescută a cancerului

Tabelul I. Factorii de risc pentru cancerul colorectal

Dieta
Vârsta peste 40 de ani
Predispoziția ereditară Sindroamele de polipoză adenomatoasă familială Cancerul colorectal ereditar non-polipozic Cancerul colorectal familial
Istoricul personal de adenoame / carcinoame colorectale
Bolile inflamatorii intestinale idiopatice (rectocolita ulcero-hemoragică și boala Crohn)

colorectal, lipidele reprezintă aproximativ 40-45% din aportul caloric zilnic, în timp ce în ariile cu incidență scăzută, lipidele reprezintă numai 10-15% din caloriile din dietă. Lipidele din dietă sunt metabolizate de către bacteriile luminale la carcinogeni; ele stimulează, de asemenea, sinteza și profilul acizilor biliari și efectul carcinogenetic al acestor asupra epiteliului colonic. Sursa și tipul lipidelor din dietă joacă un rol important în apariția cancerului colorectal. Astfel, *lipidele saturate* (grăsimea din carnea de vacă, porc, uleiul de porumb) se asociază cu incidența crescută a cancerului colorectal, în timp ce *lipidele nesaturate* (uleiul de pește, uleiul de măsline) se asociază cu reducerea incidenței cancerului colorectal. Datorită efectului anti-proliferativ al uleiului de pește, s-a postulat că aportul de grăsimi marine are un efect chemoprotector în carcinogeneza colorectală. Această ipoteză este contrazisă de faptul că cei mai mari consumatori de grăsimi marine, eschimoșii din Alaska, au și cea mai mare rată de cancer colorectal din lume. *Consumul de carne roșie* (vită, porc, oaie) se corelează puternic pozitiv cu incidența adenoamelor și carcinomului colorectal, în timp ce consumul de carne albă (pasăre, pește) se asociază cu o incidență scăzută a acestora, probabil datorită compoziției lipidice, proteice și modalităților de procesare diferite (carnea roșie necesită prelucrare termică excesivă, se consumă prăjită, rumenită sau bine facută, barbecue). Riscul relativ este maxim pentru localizările rectale. Compușii nitrozați, aminele heterociclice rezultate din prelucrarea termică excesivă și deficitul genetic al enzimelor de detoxifiere NAT_1 și NAT_2 pot explica relația dintre consumul de carne roșie și carcinogeneza colorectală. *Dieta hipercalorică și obezitatea* reprezintă factori independenți corelați cu incidența cancerului colorectal. Indexul de masa corporală crescut se asociază cu creșterea de aproximativ două ori a riscului de cancer colorectal; riscul este mai mare în cazul sexului masculin și localizărilor colonice. S-a estimat că riscul pentru cancer colonic crește cu 2.3% pentru fiecare 100 kcal/zi în exces. O relație invers proporțională se întâlnește între incidența cancerului colorectal și *activitatea fizică*.

Dieta bogată în *fibre alimentare* (îndeosebi tărâța de grâu), *fructe și legume proaspete* se asociază cu o incidență scăzută a cancerului colorectal. *Fibrele dietetice* reprezintă materialul din plante rezistent la digestia enzimatică în tractul digestiv superior, alcătuit dintr-o mixtură de compuși glucidici (celuloză, hemiceluloză, pectine) și non-glucidici (lignina). Mecanismul prin care fibrele alimentare își exercită rolul protector este incomplet elucidat. Deși a fost postulat rolul unor agenți specifici anti-carcinogenetici (vitamine, minerale, benzil-isotiocianatul - constituent natural al vegetalelor din familia crucifere, compușii organosulfurici din specia Allium - usturoi, ceapă, monoterpenele din citrice, fenoli, flavone, tanin, curcumin, glucarați), proprietățile fizico-chimice ale fibrelor alimentare par să reprezinte principalul mecanism de acțiune. Astfel, 1) fibrele dietetice cresc volumul fecal determinând diluția carcinogenilor din lumenul intestinal, 2) accelerează tranzitul intestinal scăzând timpul de contact dintre carcinogeni și epiteliul colonic, 3) reduc nivelul enzimelor bacteriene implicate în activarea carcinogenilor și co-carcinogenilor din dietă, 4) adsorb pe suprafața lor bacterii și carcinogeni, antrenând eliminarea acestora și 5) sunt fermentate de flora fecală determinând un exces de acizi grași cu lanț scurt (lactic, piruvic, butiric) ce scad pH-ul intraluminal și inhibă activitatea carcinogenetică bacteriană. Deși cele mai multe studii epidemiologice observaționale și controlate susțin ipoteza rolului protector al dietelor vegetale, nu este clar dacă acest efect se datorează fibrelor alimentare ca atare sau componentelor vegetale non-fibroase (nutrimente și micronutrimente). Astfel pot fi explicate rezultatele unor studii recente randomizate și controlate în care incidența adenoamelor și carcinoamelor colorectale nu s-a corelat cu aportul de fibre din dietă.

2. Calciul și vitamina D3

Date epidemiologice, clinice și experimentale sugerează că suplimentele de calciu și vitamina D din dietă exercită un efect protector în carcinogeneza colorectală. Calciul inhibă activitatea proliferativă a colonocitelor la subiecții asimptomatici

provenind din familii cu risc crescut de cancer colorectal și la pacienții cu adenoame și carcinoame colorectale în antecedente. Suplimentele orale de calciu exercită un efect anti-proliferativ asupra colonocitelor prin mecanism *direct* (activarea receptorului pentru calciu și căii de semnalizare intracelulară dependentă de protein-kinaza C) și *indirect* (inactivarea unor mitogeni ca acizii grași liberi și acizii biliari prin formare de săpunuri și creșterea excreției fecale a acestora). Efectul chemopreventiv al calciului se corelează cu doza de peste 2000 mg calciu elemental/zi, ceea ce corespunde cu 5 g carbonat de calciu/zi. Metaboliții vitaminei D_3 sunt implicați în reglarea proliferării, diferențierii și apoptozei celulare.

3. Alți factori de mediu

Aportul scăzut de seleniu, folați, compuși organo-sulfurici și vitamine antioxidante se corelează cu un risc crescut de cancer colorectal. Seleniul reprezintă un constituent al glutation-peroxidazei și al altor sisteme antioxidative. Persoanele cu nivel redus de antioxidanți prezintă un risc crescut de apariție a neoplasmelor gastrointestinale. Numeroase vitamine (C, A, E, K) sunt creditate cu efect antineoplazic ca urmare a activității lor antioxidative. Administrarea de vitamina A (30 000 UI/zi), vitamina C (1-4g/zi) și vitamina E (400 mg/zi) în cadrul programelor de chemoprevenție a cancerului colorectal la pacienți cu polipoză adenomatoasă familială sau adenoame colorectale în antecedente a determinat regresia adenoamelor colorectale și reducerea ratei de recidivă a polipilor adenomatoși colorectali.

Nivelul crescut de acid folic din dietă se corelează cu riscul scăzut de cancer și adenoame colorectale. Folații și metionina sunt compuși dietetici implicați în procesul de metilarea a ADN. O serie de gene implicate în carcinogeneză (oncogene și gene de supresie tumorală) sunt exprimate inadecvat (activate, respectiv inactivate) ca urmare a hipometilării secvențelor lor regulatorii.

Numeroși alți compuși din dietă au efect antineoplazic specific. Astfel, benzil-isotiocianatul, constituent natural al vegetalelor din

familia crucifere (varză, napi, broccoli), folații, tioeterii din specia Allium (usturoi, ceapă, praz), terpenele din citrice previn activarea anumitor pro-carcinogeni. Alte micronutrimente din dietă cum sunt fenolii (grepfruit, căpșuni), carotenoizii (morcovi, pepene verde), seleniul și flavonoizii, taninul, curcuminul, glucarații amplifică detoxifierea enzimatică a carcinogenilor și reduc rata proliferării celulare.

B. Vârsta

Riscul dezvoltării cancerului colorectal crește exponențial după vârsta de 40 de ani (peste 90% din pacienții cu cancer colorectal au peste 50 de ani), ca expresie a acumulării unor mutații genetice succesive, dobândite sub acțiunea factorilor de mediu. Se estimează că persoanele peste 50 de ani prezintă un risc de 5% de a dezvolta cancer colorectal până la vârsta de 80 de ani și un risc de 2.5% de a deceda datorită acestuia.

C. Predispoziția genetică

Cancerul colorectal este o afecțiune genetică inițiată de leziuni apărute în genomul unei singure celule colonice. Celula *stem* dobândește astfel un avantaj proliferativ față de colonocitele vecine, dând naștere unei *clone* celulare, adică unei populații de colonocite având purtând aceleași anomalii genetice. Ulterior, carcinogeneza colorectală reprezintă un proces multistadial evolutiv inițiat de mutații interesând gene cu rol critic în controlul proliferării celulare. Consecințele acestor mutații sunt reprezentate fie de activarea proliferării celulare, fie de inhibiția apoptozei, evenimente care conferă clonei celulare afectate avantaje selective de proliferare și supraviețuire în detrimentul celulelor vecine. În cursul expansiunii clonale, celulele achiziționează noi mutații avantajoase care determină etape succesive de selecție celulară. Acumularea unui număr critic de mutații într-un interval de timp determinat, conduce la apariția fenotipului malign. Anomaliile genetice care conduc la dezvoltarea cancerului colorectal pot fi clasificate în trei categorii:

1. Mutații activatoare interesând *proto-oncogenele* (mutații interesând oncogena *ras*)
2. Mutații inactivatoare interesând *genele de supresie tumorală* (*anti-oncogene*) (mutații interesând genele APC și p53).
3. Mutații interesând *genele de reparare a erorilor apărute în cursul replicării* (*anti-mutatoare*) ($hMSH_2$, $hMLH_1$, $hPMS_1$, $hPMS_2$, $hMSH_6$).

Anomaliile genetice asociate cu cancerul colorectal permit clasificarea acestuia în: *cancer colorectal sporadic* (non-ereditar) (aproximativ 75% din totalitatea cancerelor colorectale), în care anomaliile genetice sunt dobândite în cursul vieții, sub acțiunea factorilor de mediu și *cancer colorectal ereditar* (aproximativ 25% din totalitatea cancerelor colorectale), caracterizat prin anomalii genetice moștenite interesând gene de susceptibilitate.

Factorii de risc cunoscuți pentru cancerul colorectal sporadic sunt dieta, vârsta și prezența adenoamelor/carcinoamelor colorectale în antecedente, ereditatea având un rol minor.

Se descriu 2 forme de cancer colorectal ereditar: *1) cancerul colorectal apărut în cadrul sindroamelor de polipoză adenomatoasă colonică* (polipoza adenomatoasă familială, sindromul Gardner, sindromul Turcot, polipoza adenomatoasă colonică atenuată), responsabil de aproximativ 1% din totalitatea cancerelor colorectale, *2) cancerul colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC sau sindromul Lynch)*, responsabil de aproximativ 5% din totalitatea cancerelor colorectale și *3) cancerul colorectal familial*, caracterizat prin existența unei aglutinări familiale ce nu respectă un model de transmitere ereditară, responsabil de aproximativ 20% din totalitatea cancerelor colorectale. HNPCC se datorează mutațiilor ereditare interesând una din genele de stabilitate celulară (anti-mutatoare) responsabile de repararea erorilor apărute în cursul replicării ADN: $hMLH_1$, $hMSH_2$, $hMSH_6$, PMS_1, PMS_2, în timp ce polipoza adenomatoasă familială este determinată de mutații apărute în gena FAP, anti-oncogenă situată pe brațul lung al cromozomului 5 (5q).

1. Sindroamele de polipoză adenomatoasă familială

Semnificația clinică a sindroamelor de polipoză gastrointestinală constă în implicarea acestor entități în dezvoltarea cancerului colorectal. Pe baza examenului histopatologic, predipoziției genetice și manifestărilor clinice se descriu variate entități clinico-patologice clasificate în forme *ereditare* și *non-ereditare*. Majoritatea sindroamelor de polipoză gastrointestinală sunt afecțiuni ereditare, adenomatoase sau hamartomatoase (Tabelul II).

Sindroamele de polipoză adenomatoasă familială se caracterizează prin prezența a multipli polipi adenomatoși colonici în asociere sau nu cu variate manifestări extraintestinale. Acest grup cuprinde polipoza adenomatoasă familială (FAP), sindromul Gardner, polipoza adenomatoasă familială atenuată (FAAP) și

Tabelul II. Clasificarea sindroamelor de polipoză gastrointestinală

Sindroame de polipoză gastrointestinală ereditară
Sindroame de polipoză adenomatoasă
Polipoza adenomatoasă familială
Variante de polipoză adenomatoasă familială)sindromul Gardner, Turcot, polipoza adenomatoasă colonică atenuată)
Sindroame de polipoză hamartomatoasă
Sindromul Peutz-Jeghers
Polipoza juvenilă
Sindroame înrudite cu polipoza juvenilă
(boala Cowden, sindromul Bannayan-Ruvalcaba-Riley)
Sindroame rare de polipoză hamartomatoasă
Sindroame de polipoză mixtă ereditară
Ganglioneuromatoza și neurofibromatoza intestinală)
Sindromul familial Devon
Sindromul nevilor bazocelulari
Sindroame de polipoză gastrointestinală non-ereditară
Sindromul Cronkhite-Canada
Sindromul polipozei hiperplastice
Polipoza limfomatoasă
Hiperplazia limfoidă nodulară

Tabelul III. Sindroamele de polipoză adenomatoasă familială: variante clinice

Varianta clinică	Fenotipul colonic	Fenotipul extracolonic	Mutația genetică
Polipoza adenomatoasă familială	Sute/mii de polipi adenomatoși colonici Adenoame/adenocarcinoame duodenale și periampulare Hiperplazia glandelor fundice gastrice Adenoame jejunale și ileale Hiperplazie limfoidă ileală	Osteoame mandibulare Anomalii dentare	APC
Sindromul Gardner	Identic	Osteoame ale mandibulei, scalpului, oaselor lungi Hipertrofia epiteliului pigmentar retinian Anomalii dentare Tumori desmoide Tumori ale părților moi (chiste epidermoide, fibroame, lipoame) Tumori tiroidiene, suprarenaliene	APC
Sindrom Turcot	Adenoame colonice (de regulă, mai puține decât în forma clasică)	Meduloblastom Glioblastom multiform Hipertrofia epiteliului pigmentar retinian	APC MMR
Polipoza familială atenuată	Număr redus de adenoame colonice (< 100), localizare predilectă la colonul proximal	Osteoame mandibulare (rar)	APC, extremitățile 5' și 3'

unele familii cu sindrom Turcot (Tabelul III). Polipoza adenomatoasă familială este o afecțiune autozomal dominantă caracterizată prin dezvoltarea progresivă a sute sau mii de polipi colonici adenomatoși (Figura 1); în absența tratamentului adecvat (proctocolectomie totală), malignizarea acestora este inexorabilă. Frecvența genei de susceptibilitate este estimată între 1:5000 și 1:7500, penetranța fiind cvasi-completă până în jurul vârstei de 50 de ani. Deși constituie cel mai frecvent sindrom de polipoză adenomatoasă colonică,

Figura 1. Aspect endoscopic de polipoză adenomatoasă familială

polipoza adenomatoasă familială reprezintă numai aproximativ 0.5-1% din totalul cancerelor rectocolonice. Afecțiunea se datorează prezenței unor mutații inactivatoare ereditare interesând gena APC. Au fost identificate peste 300 de mutații inactivatoare, majoritatea constând în mutații punctiforme (interesând o singură pereche de baze nucleotidice), scurte deleții sau inserții. Toate acestea au ca rezultat apariția unui *codon de stop* accidental (prematur) ce determină apariția unei proteine anti-oncogene *"trunchiate"*, inactive. Variantele fenotipice descrise se corelează cu localizarea mutațiilor inactivatoare la nivelul genei APC. Astfel, varianta atenuată a polipozei adenomatoase familiale (FAAP) se asociază cu mutații situate la extremitatea distală sau proximală a genei APC, în timp ce varianta clasică (prezența a peste 5000 de adenoame colorectale) se asociază cu mutații interesând o mică porțiune centrală a genei. Prezența tumorilor desmoide ce caracterizează sindromul Gardner se asociază cu mutații situate imediat distal de locusul pentru forma clasică.

Majoritatea subiecților cu polipoză adenomatoasă familială sunt asimptomatici până la pubertate. Polipii adenomatoși colonici se dezvoltă lent și insidios; numărul și mărimea acestora cresc cu vârsta. Manifestările clinice apar, de obicei, la începutul decadei a patra de viață, vârsta medie la diagnostic fiind de 33-36 de ani. Malignizarea adenoamelor colonice apare la o vârstă medie de 39

Tabelul IV. Trăsăturile și clasificarea sindromului Lynch în raport cu prezența sau absența fenotipului extracolonic. *După Lynch HT et al 1996*

Sindrom Lynch I	Sindrom Lynch II
Localizare exclusiv la colon și rect	**Cancer localizat la colon și rect** cu aceleași trăsături clinico-patologice ca în varianta Lynch I
Cancer colorectal diagnosticat la vârstă tânără (sub 45 de ani)	**Variate alte localizări maligne extra-colonice:** endometru, ovar, sân, stomac, pancreas, uroteliu, intestin subțire, ficat, căi biliare, laringe, SNC etc. (risc cumulativ pe parcursul vieții de 40%)
Predilecția pentru localizările proximale (70% sunt localizate proximal de flexura splenică)	
Cancere multiple (sincrone/metacrone) în aproximativ 35% din cazuri	
Variante histopatologice distincte (tumori solide, mucinoase și nediferențiate)	
Secvența accelerată adenom-carcinom (2-3 ani) ("adenoame agresive")	
Peste 90% prezintă fenomenul de instabilitate a microsateliților (caracterizat prin instabilitate genomică și hipermutabilitate)	
Rată crescută de supraviețuire comparativ cu tumorile sporadice, indiferent de stadiu	

de ani, iar la 50 de ani, peste 90% din pacienții netratați prezintă cancer colorectal.

2. *Cancerul colorectal ereditar non-polipozic*

Reprezintă un sindrom de cancer ereditar transmis autozomal dominant, cu o penetranță a genei de susceptibilitate de 85-90%. Frecvența genei de susceptibilitate variază între 1:200 și 1:1000. Cancerul colorectal ereditar non-polipozic reprezintă cea mai frecventă formă de cancer familial. Datorită fenotipului necaracteristic, prevalența sa reală în populația generală nu este cunoscută, iar diagnosticul este fundamentat pe criterii specifice (Tabelul IV). Pentru

a facilita depistarea pacienților cu HNPCC prin anchetă familială, Grupul Colaborativ Internațional pentru Studiul Cancerului Colorectal Ereditar Nonpolipozic a standardizat și simplificat criteriile operaționale de diagnostic sub forma criteriilor Amsterdam și Amsterdam II (revizuit) (Tabelul V). Identificarea subiecților cu cancer colorectal în cazul cărora se impun testele

Tabelul V. Criteriile clinice pentru diagnosticul cancerului colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC). *După Winawer S. et al, 2003*

Criteriile Amsterdam (pentru identificarea clinică a cancerului colorectal ereditar non-polipozic

Minimum 3 subiecți înrudiți cu cancer colorectal plus următoarele:
- Unul dintre subiecții afectați este rudă de gradul I cu ceilalți doi
- Cel puțin două generații succesive afectate
- Cel puțin unul dintre subiecții afectați este diagnosticat sub 50 de ani
- Absența fenotipului polipozei adenomatoase familiale
- Cancerele colonice verificate histopatologic

Criteriile Amsterdam II (criteriile pentru identificarea clinică a cancerului colorectal ereditar non-polipozic modificate în raport cu existența localizărilor extracolonice)

Minimum 3 subiecți înrudiți cu cancer în cadrul HNPCC (cancer colorectal, endometial, de intestin subțire, uroteliu etc.) plus următoarele:
- Unul dintre subiecții afectați este rudă de gradul I cu ceilalți doi
- Cel puțin două generații succesive afectate
- Cel puțin unul dintre subiecții afectați este diagnosticat sub 50 de ani
- Absența fenotipului polipozei adenomatoase familiale în toate cazurile
- Cancerele colonice verificate histopatologic

Ghidul Bethesda (pentru identificarea pacienților cu tumorincolorectale care trebuie testați pentru instabilitatea microsateliților)

B1. Pacienții cu cancer din familiile care întrunesc criteriile Amsterdam)
B2. Subiecții cu două tumori din spectrul HNPCC, inclusiv cancere colorectale sincrone/metacrone sau cancere extracolonice asociate
B3. Subiecții cu cancer colorectal care au o rudă de gradul I cu cancer colorectal sau HNPCC-asociat sau adenoame colorectale; unul din cancere diagnosticat la vârsta de 45 ani
B4. Subiecții cu cancer colorectal sau endometrial diagnosticat sub 45 de ani
B5. Subiecții cu cancer colon drept cu tumori nediferențiate (solide, cribriforme) diagnosticat sub 45 de ani
B6. Subiecții cu cancer cu celule " în inel cu pecete" diagnosticați sub 45 de ani
B7. Subiecții cu adenoame diagnosticate sub 40 de ani

Tabelul VI. Riscul familial de cancer colorectal.
După Burt RW 2000

Condiția familială	Riscul de cancer colorectal în decursul vieții
Populația generală (Statele Unite)	6%
O rudă de gradul I cu cancer colorectal	De 2-3 ori mai mare decât în populația generală
Două rude de gradul I cu cancer colorectal	De 3-4 ori mai mare decât în populația generală
O rudă de gradul I diagnosticată cu cancer colorectal până la vârsta de 50 de ani	De 3-4 ori mai mare decât în populația generală
O rudă de gradul al II-lea sau al III-lea cu cancer colorectal	De aproximativ 1.5 ori mai mare decât în populația generală
Două rude de gradul al II-lea cu cancer colorectal	De aproximativ 2-3 ori mai mare decât în populația generală
O rudă de gradul I cu un polip adenomatos	De aproximativ 2 ori mai mare decât în populația generală

genetice (detectarea instabilității microsateliților și mutațiilor în genele de reparare a erorilor apărute în cursul replicării ADN) se realizează după ghidul Bethesda (Tabelul V).

3. Riscul familial de cancer colorectal

A fost evaluat într-o meta-analiză recentă ce include 27 de studii. Riscul relativ de cancer colorectal în prezența unei rude de gradul I afectate este de 2.4, fiind mai mare pentru cancerul colonic comparativ cu cel rectal. Dacă sunt afectate mai multe rude de gradul I riscul crește la 4.2. Riscul este de 3.8 dacă cancerul a fost diagnosticat sub 45 de ani, 2.2 dacă a fost diagnosticat între 45 și 59 de ani și scade la 1.8 dacă cancerul a fost diagnosticat la peste 59 de ani. Prezența unei rude de gradul al doilea cu cancer colorectal determină un risc relativ de numai 1.5. Riscul familial de cancer colorectal în decursul vieții comparativ cu riscul în populația generală este prezentat în Tabelul VI.

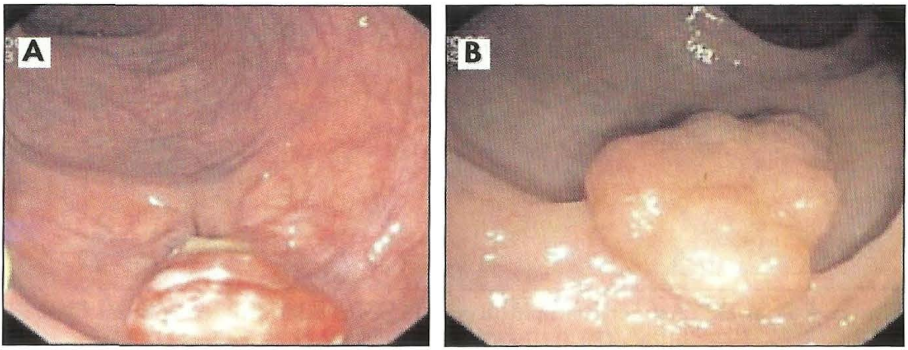


Figura 2A si 2B. Aspect endoscopic de polip pediculat (2A) și polip sesil (2B)

D. Polipii adenomatoși și cancerul colorectal în antecedente

Majoritatea cancerelor colorectale iau naștere din adenoame preexistente (aproximativ 90%) (Figura 2 A și B). Numai o minoritate din adenoame progresează către cancer, iar intervalul de timp al secvenței adenom-carcinom variază amplu. Se estimează că aproximativ 5% din adenoamele colonice degenerează malign într-un interval mediu de 5-10 ani (Figura 3) Probabilitatea adenoamelor colorectale de a degenera malign crește exponențial cu *mărimea* fiind de 0% pentru adenoamele sub 0.5 cm, 1% pentru cele de 1 cm și 20-50% pentru cele de peste 2 cm. De asemenea, riscul de malignizare crește cu numărul adenoamelor colorectale și proporția componentei viloase (Figura 4 A și B).

Figura 3. Aspect histopatologic de polip adenomatos malignizat (HEx20) *(colecția Dr. G. Becheanu și M. Dumbravă)*

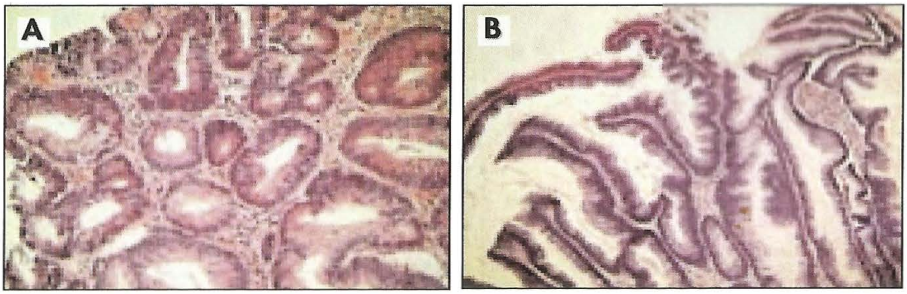


Figura 4 A și B. Aspect histopatologic de polip adenomatos tubular (4A) și vilos (4B) (HEx20)
(colecția Dr. G. Becheanu și M. Dumbravă)

E. Bolile inflamatorii intestinale (rectocolita ulcero-hemoragică și boala Crohn)

Pacienții cu boli inflamatorii intestinale idiopatice prezintă un risc crescut de cancer colorectal, îndeosebi în *formele extinse* (pancolite, colite stângi extinse) (Figura 5) cu *evoluție îndelungată* (peste 8-10 ani), crescând cu intervalul de timp de la diagnostic. Astfel, în rectocolita ulcero-hemoragică, incidența cancerului crește cu 0.5-1% pe an după 8-10 ani de evoluție a afecțiunii, fiind de 5-13% după 20 de ani și 10-40% după 30 de ani. În populația cu rectocolită ulcero-hemoragică, rata incidenței standardizate a cancerului colorectal a fost estimată la 1.7 pentru proctită, 2.8 pentru colita stângă și 14.8 pentru pancolită. Cancerul colorectal apărut în evoluția rectocolitei ulcero-hemoragice apare la vârstă tânără, inde-

Figura 5. Aspect endoscopic de rectocolita ulcero-hemoragică

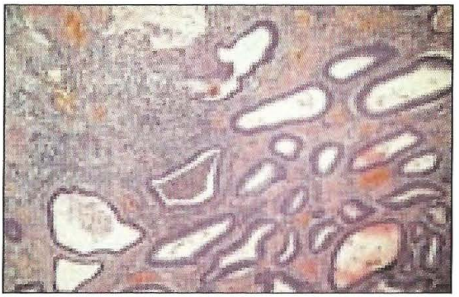


Figura 6. Piesa de biopsie prelevată endoscopic de la un pacient cu rectocolită ulcero-hemoragică relevând displazie (HEx20)
(colecția Dr. G. Becheanu și M. Dumbravă)

Figura 7. Aspect endoscopic de boala Crohn colonica

pendent de activitatea bolii și are evoluție agresivă și prognostic nefast. Ariile transformate malign sunt plate/stenotice, frecvent indistinctibile de mucoasa înconjurătoare; cancerul multicentric se întâlnește în până la 30% din cazuri. Malignizarea se produce prin intermediul unei leziuni premaligne, *displazia* (Figura 6). Displazia reprezintă o condiție caracterizată prin pierderea polarității nucleilor (pseudostratificare), pleomorfism nuclear și celular (nuclei mari, neregulați, tahicromatici, cu frecvente mitoze, creșterea raportului nucleo/ citoplasmatic, citoplasma bazofilă). Displazia precede dezvoltarea cancerului colorectal, constituind evenimentul urmărit în cadrul screening-ului pentru identificarea pacienților cu rectocolită ulcero-hemoragică și risc de cancer colorectal.

Deși riscul de cancer colorectal la pacienții cu boală Crohn (Figura 7) este aproximativ de două ori mai mic decât în pancolita ulcero-hemoragică, el este de 4-20 de ori mai mare decât în populația generală. Factorii asociați cu riscul crescut sunt reprezentați de *evoluția îndelungată* a afecțiunii (peste 10 ani), *debutul la vârstă tânară* (sub 30 de ani) și *prezența stenozelor* sau a *segmentelor intestinale exccluse din tranzit* (prin fistule sau derivații chirurgicale).

III. Metode și criterii de diagnostic

Diagnosticul cancerului colorectal presupune abordarea diferențiată a următoarelor grupe de pacienți:

- ***pacienții simptomatici***
- ***pacienții asimptomatici din grupele cu risc crescut*** (prin screening și supraveghere).

Cu o sensibilitate de 97%, colonoscopia totală cu prelevare de biopsii reprezintă metoda standard pentru diagnosticul cancerului colorectal. Irigografia cu dublu contrast asociată cu sigmoidoscopia flexibilă are o sensibilitate de diagnostic mai mică (aproximativ 83%), dar poate oferi informații complementare, îndeosebi în leziunile obstructive sau fistulizante.

III.1. Pacienții simptomatici

Manifestările clinice sugestive pentru o afecțiune colonică sunt reprezentate de *tulburările de tranzit intestinal* recent instalate (diaree, constipație sau alternanța diaree/constipație), *hemoragia digestivă inferioară, durerile colicative abdominale*, uneori cu *caracter subocluziv*, *modificarea aspectului scaunului* (calibru redus, emisii de mucus și gaze - "falsă diaree"), *defecația incompletă* sau *laborioasă, tenesmele rectale, anemia feriprivă*. Ca o consecință, tulburările de tranzit recente, hemoragia digestivă inferioară sau anemia feriprivă la persoane în vârstă de peste 50 de ani trebuie să trezească un index crescut de suspiciune pentru cancerul colorectal. Manifestările clinice nespecifice (scăderea ponderală, inapetența, astenia etc.) apar tardiv în evoluția cancerului colorectal, fiind asociate cu forme regional avansate sau metastazate.

Diagnosticul cancerului colorectal la pacienții simptomatici se realizează pe baza următorului algoritm:

1. *inspecția și tușeul rectal* permit diagnosticul tumorilor rectale distale și pot releva prezența sângelui în scaun;
2. *sigmoidoscopia flexibilă* facilitează diagnosticul tumorilor situate la nivelul ultimilor 60 cm de colon (Figura 8);
3. *colonoscopia totală* este metoda cu cea mai mare sensibilitate de diagnostic (97%); examinarea întregului colon este

Figura 8. Aspect endoscopic de tumoră sigmoidiană vegetant-obstructivă

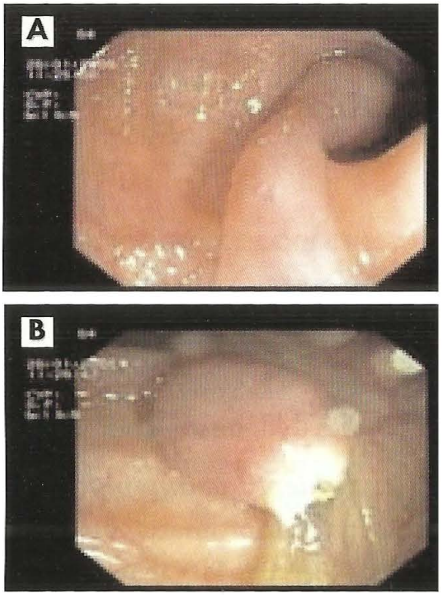


Figura 9 A și B. Polip pediculat (9A), piesă de polipectomie endoscopică (9B)

posibilă la 90-95% din pacienți. Metoda permite, de asemenea, diagnosticul histopatologic al cancerului colorectal prin prelevarea a minimum 6 fragmente bioptice și tratamentul endoscopic al adenoamelor concomitente (Figura 9).

4. *irigografia cu dublu contrast* are o sensibilitate de detecție a cancerului colorectal de aproximativ 83% (Figura 10); sensibilitatea este limitată îndeosebi în segmentele distale (rect și sigmoid), motiv pentru care se asociază, de regulă, cu sigmoidoscopia flexibilă. Utilizarea ei este recomandată atunci când colonoscopia totală nu este disponibilă sau atunci când se diagnostică colonoscopic un cancer stenozat la nivelul colonului stâng și este necesară evaluarea întregului colon pentru diagnosticul cancerelor sincrone.

Figura 10. Aspect irigografic de formațiune vegetant-stenozantă ce ocupă lumenul ceco-ascendentului *(colecția Dr. G. Goldiș)*

III.2. Subiecții asimptomatici din grupele cu risc crescut

Subiecții asimptomatici cu risc crescut sunt investigați periodic în scopul detecției precoce (în stadii curabile) a cancerului colorectal sau a leziunilor premaligne (adenoame) - metodologie ce poartă numele de *screening*.

Categoriile de pacienți cu risc crescut de cancer colorectal sunt: *1) subiecții cu risc familial sau ereditar de cancer colorectal*: subiecții cu risc familial de cancer sau adenoame colorectale; subiecții din familiile cu cancer colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC sau sindrom Lynch); subiecții din familiile cu polipoză adenomatoasă familială; *2) pacienții cu adenoame sau carcinoame colorectale în antecedente* și *3) pacienții cu boli inflamatorii intestinale idiopatice* (rectocolită ulcero-hemoragică și boală Crohn). Screeningul acestor categorii de pacienți în capitolul următor, ***Screening și supraveghere în cancerul colorectal***.

III.3. Stadializarea cancerului colorectal

Stadializarea este necesară pentru încadrarea uniformă a pacienților în studiile clinice și planificarea strategiei terapeutice; aprecierea invaziei tumorale se realizează prin sistemul de stadializare TNM.

În scopul unei clasificări uniforme a pacienților cu cancer colorectal, American Joint Committee on Cancer (AJCC) și

Union International Contre le Cancer (UICC) au introdus sistemul de stadializare TNM (tumor-node-metastases); acest sistem este fundamentat pe extensia tumorii primare (T), afectarea ganglionilor limfatici regionali (N) și prezența sau absența metastazelor la distanță (M) (Tabelul VII).

IV. Screening și supraveghere în cancerul colorectal

Cancerul colorectal prezintă o serie de trăsături care justifică screening-ul:

1. este o afecțiune frecventă și are o evoluție letală în cazul în care nu este diagnosticat și tratat în timp util;
2. se dezvoltă din leziuni premaligne bine definite, adenoamele colorectale, a căror excizie previne dezvoltarea cancerului;
3. progresează lent din stadiile curabile chirurgical către stadiile avansate;
4. testele destinate screening-ului (testul pentru hemoragii oculte fecale, sigmoidoscopia flexibilă și colonoscopia totală) sunt cost-eficiente și larg accesibile.

Nivelul riscului de cancer colorectal determină clasificarea pacienților supuși screeningului în:

A. pacienți cu risc standard

B. pacienți cu risc crescut.

IV.A. Screeningul populației cu risc standard

Grupul cu risc standard pentru dezvoltarea cancerului colorectal este reprezentat de persoanele în vârstă de peste 50 de ani fără factori de risc adiționali. Screeningul în masă al acestui grup este recomandat în ariile cu incidență crescută a cancerului colorectal, ca, de exemplu, Statele Unite ale Americii.

Strategia de screening recomandată pentru detecția cancerului și leziunilor premaligne la acești pacienți este redată în Tabelul VIII.

Colonoscopia totală efectuată la fiecare 10 ani, începând cu vârsta de 50 de ani, reprezintă *strategia preferată de screening* pentru detecția cancerului colo-rectal și a leziunilor premaligne datorită

ul VIIA. Stadializarea TNM a cancerului colorectal 2002

a primitivă	**Adenopatii regionale (N)**	**Metastaze la distanță (M)**	**Stadiu**
mora primară poate fi evaluată ră evidența morii primare rcinom *in situ* traepitelial sau vaziv în *lamina* *pria*) mora invadează mucoasa mora invadează *scularis propria* nora penetrează *scularis propria* nă în subseroasă u țesutul gras ricolic/perirectal mora invadează ect alte organe structuri și/sau forează peritoneul ceral (invazia ctă include azia transperito- lă a altor segmente ice, de exemplu, azia sigmoidului la un carcinom al). Tumora erentă macroscopic alte organe sau ucturi este clasificată T4; totuși, dacă la menul microscopic sunt elemente ligne la locul de erență, tumora va ncadrată ca pT3	**Nx** Ganglionii regionali nu pot fi evaluați **N0** Fără metastaze ganglionare regionale **N1** Prezența metastazelor ganglionare în 1-3 ganglioni limfatici regionali **N2** Prezența metastazelor ganglionare în 4 sau mai mulți ganglioni limfatici regionali Un nodul tumoral situat în grăsimea pericolică sau perirectală, fără structură histologică ganglionară reziduală, va fi classificat ca metastază ganglionară (pN) dacă are contur regulat și formă de ganglion și ca invazie tumorală (pT) pe cale venoasă - microscopică (V1) sau macroscopică (V2) - dacă are contur neregulat și forma sa diferă de cea a unui ganglion	**Mx** Prezența metastazelor la distanță nu poate fi evaluată **M0** Fără metastaze la distanță **M1** Prezența metastazelor la distanță	**Stadiul 0:** TisN0M0 **Stadiul I:** T1-2N0M0 **Stadiul II:** IIA:T3N0M0 IIB: T4N0M0 **Stadiul III:** IIIA: T1-2N1M0 IIIB: T3-4N1M0 IIIC: Oricare TN2M0 **Stadiul IV:** oricareT oricareNM1

ntru stadializarea pTNM a cancerului colorectal, trebuie examinați minimum 12 ganglioni

Tabelul VIIB. Ganglionii consideraţi loco-regionali pentru fiecare localizare anatomică 2002

Apendicce	ileo-colici
Cec	ileo-colici, colici drepţi
Colon ascendent	ileo-colici, colici drepţi şi medii
Unghi hepatic	colici drepţi şi medii
Colon transvers	colici drepţi, medii, stângi şi mezenterici inferiori
Unghi splenic	colici medii şi stângi, mezenterici inferiori
Colon descendent	colici stângi, mezenterici inferiori
Colon sigmoid	colici stângi, sigmoidieni, rectali superiori (hemoroidali), mezenterici inferiori şi rectosigmoidieni
Rect	Rectali (hemoroidali) superiori, medii, inferiori, mezenterici inferiori, iliaci interni, mezorectali, sacraţi laterali, presacraţi, de promontotiu sacrat.

Metastazele în alţi ganglioni decât cei consideraţiloco-regionali pentru fiecare localizare sunt considerate metastaze la distanţă

Tabelul VIII. Screeningul populaţiei cu risc standard.
După Winawer S, et al, 2003

Recomandare	Metodologie	Interval
Strategia preferată	Colonoscopie	La fiecare 10 ani
Strategii alternative	Sigmoidoscopie flexibilă *plus*	La fiecare 5 ani
	Test pentru hemoragii oculte fecale	Anual
Alte strategii de screening	Test pentru hemoragii oculte fecale	Anual
	Sigmoidoscopie flexibilă	La fiecare 5 ani
	Irigografie cu dublu contrast	La fiecare 5 ani

rmătoarelor avantaje: este cea mai eficientă metodă de screening entru cancerul colorectal actualmente disponibilă; oferă un inter-al de protecţie mare; prin intervalul mare de screening, favorizează bună complianţă a pacienţilor investigaţi; permite diagnosticul i tratamentul leziunilor precursoare în aceeaşi sesiune; este cost-

eficientă. Această strategie are un potențial enorm de reducere a incidenței și mortalității prin cancer colo-rectal. Aplicarea acestei strategii implică existența unor resurse financiare și profesionale (gastroenterologi cu experiență în endoscopia digestivă) adecvate.

Strategia alternativă, constând în *sigmoidoscopie flexibilă* la fiecare 5 ani asociată cu *testul pentru hemoragii oculte fecale* anual, este utilizată atunci când nu există resurse financiare și profesionale pentru screeningul colonoscopic.

Sigmoidoscopia flexibilă prezintă următoarele avantaje pentru screeningul cancerului colorectal: este relativ ieftină, larg accesibilă, nu necesită sedare, iar pregătirea colonului este minimă (aceste caracteristici pot constitui un dezavantaj, prin limitarea cooperării subiecților investigați datorită durerii și vizualizare inadecvată) și poate fi efectuată în sistem ambulator.

Testul pentru hemoragii oculte fecale urmat de colonoscopie în cazul testului pozitiv se asociază cu o reducere a mortalității prin cancer colorectal cu 33% atunci când este efectuat anual. Eficiența limitată a testului pentru hemoragii oculte face ca acesta să nu fie recomandat ca test unic în screeningul cancerului colorectal.

Screeningul cancerului colorectal prin strategia alternativă reprezentată de sigmoidoscopia flexibilă asociată cu testul pentru hemoragii oculte are o eficiență inferioară screeningului colonoscopic; de aceea, apariția simptomelor colonice după unul/ambele teste negative impune reevaluarea imediată a pacienților prin colonoscopie totală.

Irigografia cu dublu contrast este cea mai ieftină metodă de examinare integrală a colonului. Acuratețea irigografiei pentru detecția cancerului și polipilor colonici este inferioară celei atribuite colonoscopiei totale, aproximativ 25% din adenoamele peste 1 cm și 25% din cancerele rectosigmoidiene rămânând nediagnosticate. De aceea, irigografia cu dublu contrast nu este recomandată, de regulă, ca metodă de screening în cancerul colorectal decât în serviciile de radiologie performante și în asociere cu alte metode de screening. Recomandarea este de a se

efectua irigografie cu dublu contrast la fiecare 5 ani, în asociere cu testul pentru hemoragii oculte fecale anual sau sigmoidoscopia flexibilă la 5 ani.

IV.B. Screeningul populației cu risc crescut

Populația cu risc crescut de cancer colorectal cuprinde următoarele categorii de pacienți:

1. Subiecții cu risc familial sau ereditar de cancer colorectal

1.a. subiecții cu risc familial de cancer sau adenoame colorectale;
1.b. subiecții din familiile cu cancer colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC sau sindrom Lynch);
1.c. subiecții din familiile cu polipoză adenomatoasă familială;

2. Pacienții cu adenoame sau carcinoame colorectale în antecedente

3. Pacienții cu boli inflamatorii intestinale idiopatice (rectocolită ulcero-hemoragică și boală Crohn).

1.a. Subiecții cu risc familial de cancer sau adenoame colorectale

Persoanele cu o rudă de gradul I (părinți, frați, copii) cu cancer sau polipi adeno-matoși colonici/rectali diagnosticați până la vârsta de 60 de ani sau cu două rude de gradul I diagnosticate cu cancer colorectal la orice vârstă sunt supuse screeningului colonoscopic la interval de 5 ani începând cu vârsta de 40 de ani sau cu 10 ani mai devreme decât vârsta la care a fost diagnosticat cel mai precoce cancer (Tabelul IX).

Persoanele cu o rudă de gradul I cu cancer sau polipi adenomatoși colonici/rectali diagnosticați după vârsta de 60 de ani sau cu două rude de gradul al II-lea cu cancer colorectal sunt supuse screeningului colonoscopic la 10 ani interval (asemănător populației cu risc standard) dar începând de la vârsta de 40 de ani (Tabelul IX).

Persoanele cu o rudă de gradul al II-lea (bunici, unchi, mătuși)

Risc familial	
O singură rudă de gradul I cu cancer colorectal diagnosticat < 60 de ani sau ≥ 2 rude de gradul I cu cancer colorectal diagnosticat la orice vârstă	Colonoscopie la 5 ani începând cu vârsta de 40 de ani sau cu 10 ani mai devreme decât vârsta la diagnostic a celui mai tânăr membru al familiei afectat
O singură rudă de gradul I cu cancer/ adenoame colorectale diagnosticate ≥ 60 de ani sau două rude de gradul al II-lea afectate	Colonoscopie la fiecare 10 ani începând de la 40 de ani
O rudă de gradul al II-lea sau al III-lea afectată	Colonoscopie la 10 ani (similar cu screeningul populației cu risc standard)
Risc ereditar	
Subiecții din familiile cu cancer colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC sau sindrom Lynch) sau subiecții pozitivi la testele moleculare specifice	Colonoscopie la 1-2 ani interval începând cu vârsta de 20-25 de ani sau cu 10 ani mai devreme decât vârsta celui mai tânăr membru al familiei afectat
Subiecții din familiile cu polipoză adenomatoasă familială sau subiecții pozitivi la testul genetic specific	Sigmoidoscopie anual începând cu vârsta de 10-12 ani

sau al III-lea (străbunic sau văr) cu cancer colorectal sunt supuse screeningului persoanelor cu risc standard.

1.b. Subiecții din familiile cu cancer colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC sau sindrom Lynch)

Spre deosebire de polipoza adenomatoasă familială, cancerul colorectal ereditar non-polipozic nu se caracterizează printr-un fenotip premalign specific, diagnosticul fiind sugerat de istoricul familial de cancer (vezi Tabelul V).

Screeningul pacienților cu diagnostic clinic sau genetic de sindrom Lynch se efectuează prin colonoscopie la1-2 ani interval începând cu vârsta de 20-25 de ani sau cu 10 ani mai devreme decât cel mai precoce cancer diagnosticat în familia respectivă

(Tabelul IX). În cazul detecției cancerului colorectal în stadiu curabil, se recomandă colectomia totală/subtotală datorită incidenței crescute a cancerelor sincrone și metacrone; colonul restant se supraveghează ulterior sigmoidoscopic anual.

Eficiența testelor moleculare în HNPCC este limitată la aproximativ 50% din familiile care îndeplinesc criteriile clinice de diagnostic (criteriile Amsterdam). Valoarea diagnosticului molecular în HNPCC este limitată de numărul mare al genelor implicate, disponibilitatea limitată a testelor și costul acestora. Testele genetice pentru HNPCC sunt recomandate rudelor de gradul I ale subiecților cu o mutație ereditară cunoscută interesând genele reparatorii ale mutațiilor apărute în cursul replicării (mismatch repair genes sau MMR). De asemenea, ele sunt recomandate subiecților din familiile cu mutații MMR necunoscute, care îndeplinesc unul din primele 3 criterii Bethesda (vezi Tabelul V).

1.c. Subiecții din familiile cu polipoză adenomatoasă familială

Subiecții cu diagnostic molecular de polipoză adenomatoasă familială și subiecții provenind din familiile cu polipoză adenomatoasă familială la care testul genetic nu s-a efectuat sunt supuși unei sigmoidoscopii anuale începând cu vârsta de 10-12 ani (Figura 11) (Tabelul IX). Detecția polipilor colonici la una dintre aceste sigmoidoscopii constituie indicația pentru progra-

Figura 11. Aspect endoscopic de polipi mici, multipli, la un pacient în vârsta de 11 ani, aflat în program de screening pentru polipoza adenomatoasă familială

marea intervenției chirugicale profilactice (proctocolectomie totală). În cazul copiilor și adolescenților cu fenotip polipozic, intervenția chirurgicală poate fi temporizată până la vârsta adultă, sub o supraveghere endoscopică atentă, deoarece dezvoltarea cancerului colorectal este rară sub 20 de ani. Subiecții cu sigmoidoscopii anuale negative sunt supravegheați până la vârsta de 40 de ani, după care sunt incluși în screeningul populației cu risc standard.

Screeningul molecular, bazat pe detecția mutațiilor în gena APC, are o disponibilitate limitată. Eficiența sa este estimată la aproximativ 80% din subiecții testați. Gena APC este o genă mare, iar mutațiile FAP variabile, ceea ce face costisitoare și laborioasă detecția unei mutații în cazul unui individ izolat. De aceea, se recomandă ca testarea genetică să fie aplicată inițial unui singur membru afectat din familia nou diagnosticată. Detecția unei mutații APC la cazul index (test genetic pozitiv) crește valoarea aplicării testului genetic la ~100% în cazul celorlalți membri ai familiei, deoarece aceeași mutație afectează, de regulă, toți membrii unei familii. Screeningul molecular permite selecționarea subiecților care vor fi supuși ulterior screeningului endoscopic, salvând importante resurse financiare și prevenind impactul psihologic al screeningului asupra subiecților la care nu este necesar. Sfatul genetic este esențial în preambulul efectuării testelor genetice și intervenției chirurgicale profilactice. *Varianta de polipoză atenuată* (FAAP) se caracterizează prin dezvoltarea unui număr redus de polipi colonici, debut tardiv și localizare prefe-rențială la colonul drept. De aceea, screeningul acestor subiecți se recomandă a fi efectuat prin colonoscopie și fără restricție de vârstă.

Riscul de cancer și recomandările de screening în sindroamele de polipoză ereditară sunt prezentate în Tabelul X.

2. Pacienții cu istoric personal de adenoame sau carcinoame colorectale

Pacienții cu unul sau mai multe adenoame colorectale în

Tabelul X. Riscul de cancer și recomandările de screening în sindroamele de polipoză ereditară. *Adaptat după Burt RW, 2003*

Sindromul	Organul	Riscul de cancer	Recomandări de screening
Purtătorii genei FAP	Cancerul colorectal	~ 100%	Sigmoidoscopie anuală începând cu 10-12 ani
	Cancerul duodenal/ periampular	5-12%	EDS la 1-3 ani începând din momentul colectomiei sau de la 20 de ani
	Cancerul gastric	~ 0.5%	Idem
	Cancerul pancreatic	~ 2%	Posibil US periodic după 20 de ani
	Cancerul tiroidian	~ 2%	Examen anual tiroidian începând de la 10-12 ani
	Cancerul SNC	< 1%	Examen obiectiv anual; CT periodic
	Hepatoblastomul (< 5 ani)	1.6%	Examen obiectiv anual; US/alfa-fetoproteină în prima decadă de vârstă
Sindromul Peutz-Jeghers	Cancerul colorectal	39%	Colonoscopie începând de la pubertate sau de la debutul simptomatologiei, la 3 ani interval
	Cancerul gastric	29%	EDS la 2 ani începând cu vârsta de 10 ani
	Cancerul intestinului subțire	13%	Hemoglobina anual și examen rx intestin subțire la 2 ani interval începând cu vârsta de 10 ani
	Cancerul pancreatic	36%	US sau EUS la 1-2 ani începând de la 30 de ani
	Cancerul mamar	54%	Examinare anuală și mamografie la 2-3 ani începând cu 25 de ani
	Cancerul genital (uterin, ovarian)	9-21%	Examen genital, frotiu vaginal sau US pelvis începând cu vârsta de 20 de ani
	Tumorile testiculare cu celule Sertoli	9%	Examen anual al testiculelor începând de la 10 ani; US în cazul apariției manifestărilor feminizante
Polipoza juvenilă	Cancerul colorectal	50%	Colonoscopie începând de la pubertate sau de la debutul simptomatologiei, la 3 ani interval
	Cancerul gastric, duodenal	rare	EDS la 3 ani începând de la pubertate
Sindromul Cowden	Cancerul colorectal	Absent/redus	Nu există recomandări
	Cancerul tiroidian	3-10%	Examen annual al tiroidei începând de la pubertate
	Cancerul mamar	25-50%	Examen clinic anual al sânilor începând de la 25 de ani; mamografie anual începând de la 30 de ani
	Cancerul uterin/ ovarian	crescut	Nu există recomandări

Istoric personal	Recomandarea
Adenoame colorectale	După îndepărtarea tuturor leziunilor colonice, se recomandă supravegherea colonoscopică la 3-5 ani interval, în funcție de caracteristicile adenoamelor: - la 3 ani pentru "adenoamele avansate" (mari, multiple, cu componentă viloasă semnificativă) - la 5 ani pentru adenoamele mici, tubulare Intervalul pentru colonoscopia ulterioară depinde de rezultatul primei colonoscopii
Cancer colorectal	După îndepărtarea tuturor leziunilor colonice la momentul intervenției chirurgicale curative sau în interval de 6 luni de la aceasta, se recomandă efectuarea unei prime colonoscopii de urmărire la 3 ani postoperator, iar în cazul în care aceasta este normală, colonoscopie la 5 ani interval
Bolile inflamatorii intestinale (rectocolita ulcero-hemoragică și boală Crohn) extinse, cu evoluție îndelungată (pancolită după 8 ani de evoluție sau colită stângă extinsă după 15 ani de evoluție)	Colonoscopie cu biopsii multiple din patru cadrane, la 10 cm interval, de-a lungul întregului colon, la 1-2 ani interval. O atenție particulară trebuie acordată maselor lezionale, ariilor de neregularitate a mucoasei și stenozelor

antecedente, excizate endoscopic, sunt supravegheați în concordanță cu caracteristicile adenoamelor. Pacienții cu adenoame malignizate, adenoame sesile gigante sau adenoame multiple, precum și pacienții cu colonoscopie incompletă la momentul inițial, vor fi urmăriți colonoscopic la intervale scurte, pe baza raționamentului clinic. Pacienții cu adenoame " avansate " (mari, cu componentă viloasă) sau multiple ($\geq$ 3) vor fi supuși colonoscopiei după 3 ani, în timp ce pacienții cu 1-2 adenoame tubulare, sub 1 cm vor fi deferiți primei colonoscopii de urmărire după 5 ani. Intervalul efectuării celei de a doua colonoscopii depinde de caracteristicile adenoamelor detectate la prima colonoscopie de urmărire (Tabelul XI).

Pacienții cu cancer colorectal în antecedente rezecat cu intenți curativă trebuie să aibă o colonoscopiei efectuată în momentul/î apropierea momentului inițial al diagnosticului pentru detecția excluderea neoplasmelor sincrone. Dacă aceasta nu a putut efectuată preoperator datorită caracterului obstructiv al tumorii, s recomandă ca ea să fie efectuată în primele 6 luni postoperato Dacă examenul colonoscopic complet perioperator este normal, s recomandă o primă colonoscopie de urmărire la 3 ani postoperato iar în cazul în care aceasta este normală, colonoscopie la 5 ani inte val (Tabelul XI).

3. Pacienții cu boli inflamatorii intestinale idiopatice (rectocolită ulcero-hemoragică și boală Crohn)

Pacienții cu rectocolită ulcero-hemoragică și colită Crohn extins cu evoluție îndelungată (peste 8 ani pentru pancolită și peste 1 ani pentru colita extinsă dincolo de flexura splenică colonică necesită supraveghere colonoscopică la 1-2 ani interval pentr detecția precoce a displaziei și cancerului (Tabelul XI).

Screeningul constă în prelevarea de biopsii multiple la 10 cm interval, din 4 cadrane, de pe întreaga circumferință a colonulu afectat. Pentru eficiența screeningului endobioptic se recomand prelevarea a minimum 32 de biopsii. O atenție particulară trebui acordată maselor lezionale, ariilor de neregularitate a mucoasei ș stenozelor (Figura 12). De la nivelul ariilor de stenoză s recomandă atât prelevarea de biopsii cât și citologia prin perie Screeningul este considerat pozitiv dacă se detectează displazie sa cancer.

Prezența displaziei severe, precum și a displaziei ușoare mult focale la nivelul mucoasei plate constituie o indicație de colec tomie, după re-confirmare printr-un examen histologic efectuat d un anatomopatolog cu experiență în problema displaziei ș cancerului asociat cu bolile inflamatorii intestinale. Displazia î prezența maselor lezionale este considerată o leziune displazic apărută ca urmare a potențialului malign al colitei și constituie, d aceea, o indicație pentru coloectomie. Diferențierea acestor leziun

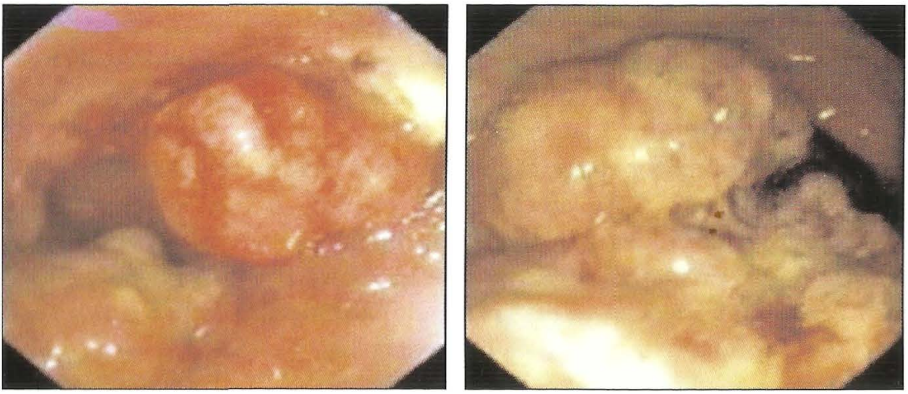


Figura 12. Aspect endoscopic de masă adenomatoasă displazică la un pacient cu boală Crohn

de adenoamele sporadice colorectale la pacienții cu boli inflamatorii este uneori dificilă și necesită evaluarea corectă a aspectului endoscopic și histologiei polipului, prezența displaziei în mucoasa plată adiacentă acestuia, vârsta pacientului și durata afecțiunii.

În cazuri individuale, decizia pentru colectomie trebuie să ia în calcul și o serie de alți factori ca activitatea inflamatorie, durata și extensia colitei, speranța de viață, istoricul familial de cancer colorectal și asocierea colangitei sclerozante primitive.

Experiența și atenția endoscopistului în evaluarea mucoasei colonice și prelevarea biopsiilor mucosale și a anatomopatologului în interpretarea acestora contituie elementul cardinal al screeningului colonoscopic în bolile inflamatorii intestinale. Beneficiile și dezavantajele supravegherii colonoscopice și indicația de colectomie trebuie să fie, în ultimă instanță, rodul deciziei informate a pacientului.

V. Chimioprofilaxia cancerului colorectal

Noțiunea de chimioprofilaxie a cancerului colorectal se referă la utilizarea unor agenți naturali sau de sinteză pentru profilaxia, inhibiția sau regresia carcinogenezei colorectale într-o fază

precoce, reducând astfel morbiditatea și mortalitatea asociată. În linii mari, acești agenți sunt reprezentați de dietă, vitamine antioxidante, calciu, aspirină și antiinflamatorii non-steroidiene (AINS).

V.1. Modificarea dietei în scopul profilaxiei cancerului colorectal

Dieta hipocalorică și hipolipidică (reducerea lipidelor din dietă la mai puțin de 25% din aportul caloric zilnic), cu conținut redus de proteine și carne roșie și conținut crescut de fibre alimentare (minimum 25 grame/zi), fructe și legume proaspete și lipide nesaturate (uleiul de măsline) este recomandată subiecților cu risc crescut de cancer colorectal, precum și tuturor persoanelor interesate de modificarea dietei în scopul profilaxiei cancerului colorectal sporadic. Administrarea de vitamine antioxidante (vitamina A 30 000 UI/zi, vitamina C 1-4 g/zi, vitamina E 400 mg/zi) și micronutrimente (calciu 2g/zi) este recomandată în cazul subiecților provenind din familii cu risc crescut, precum și în cazul persoanelor cu cancer sau adenoame colorectale în antecedente.

V. 2. Aspirina și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)

În 1991, un amplu studiu interesând 660 000 de subiecți, a demonstrat reduce-rea semnificativă a deceselor prin cancer colorectal în rândul consumatorilor cronici de aspirină, confirmată de studii ulterioare. Efectul protector se corelează cu durata administrării de aspirină, este întâlnit atât în formele sporadice cât și în formele ereditare de cancer colorectal și nu este întâlnit în cazul tumorilor extradigestive. Mecanismele prin care AINS reduc incidența și mortalitatea prin cancer colorectal pot fi subclasificate în COX-dependente și COX-independente.

AINS inhibă activitatea ciclooxigenazelor 1 (COX-1) și 2 (COX-2), enzime care catalizează metabolismul acidului arahidonic cu producere de prostaglandine și alte eicosanoide. Acești compuși acționează ca promotori tumorali intervenind în supresia

imună, angiogeneza tumorală și cașexia neoplazică. Independent de mecanismul indirect, COX-dependent, efectul chimioprofilactic al aspirinei și AINS se realizează direct, prin inducerea apoptozei și a expresiei genelor de stabilitate celulară implicate in repararea injuriilor apărute în cursul replicării ADN. Prin raportul favorabil între efectul chimioprofilactic și toxicitatea gastrointestinală, în chimioprofilaxia CCR și-au găsit aplicabilitate agenții AINS cu activitate selectivă de inhibiție a COX-2 (Celecoxib) dar și AINS cu activitate neselectivă ca sulfonatul de sulindac (Exisulind).

VI. Principii terapeutice

VI.1. Tratamentul cancerului colonic în stadii curabile

Managementul pacienților cu cancer colonic presupune inițial o stadializare preoperatorie adecvată prin colonoscopie/irigografie cu dublu contrast (pentru aprecierea situației anatomice, histologiei tumorale și a prezenței cancerelor sincrone sau metacrone), examen computer tomografic/ultrasonografic și radiografie pulmonară (pentru detecția metastazelor la distanță), hemogramă pentru detecția anemiei hipocrome sideroprive ce necesită corecție preoperatorie și determinarea nivelului seric al antigenului carcinoembrionar (CEA).

A. Evaluarea preoperatorie a cancerului colonic

Necesită examinarea întregului colon, preferabil prin colonoscopie; în cazul în care aceasta nu este posibilă (leziuni stenozante), irigografia cu dublu contrast reprezintă o variantă acceptabilă. Examinarea preoperatorie a întregului colon este necesară deoarece, în aproximativ 5% din cazuri, pot fi întâlnite tumori sincrone, situație care modifică tactica chirurgicală. Evaluarea preoperatorie include, de asemenea, un examen computer tomografic sau ecografic pentru detecția metastazelor hepatice și o radiografie pulmonară pentru detecția metastazelor pulmonare.

Evaluarea preoperatorie a pacienților cu cancer colonic include hemograma pentru detecția anemiei hipocrome sideroprive ce

necesită corecție preoperatorie, iar la pacienții fără metastaze detectabile, determinarea nivelului seric al CEA. Dacă CEA este crescut preoperator (> 5ng/ml), este necesară determinarea acestuia periodic postoperator în scopul detecției recidivelor.

B. Tratamentul chirurgical

Modalitatea terapeutică optimă pentru tratamentul curativ al cancerului colonic este rezecția chirurgicală. Intervenția chirurgicală curativă pentru cancerul colonic cuprinde rezecția chirurgicală a tumorii, ligatura pediculilor vasculari aferenți și excizia ganglionilor limfatici regionali. Rezecția chirurgicală este dictată de localizarea anatomică a tumorii și de necesitatea includerii în rezecție a unui segment colonic neafectat de cel puțin 5 cm distal și proximal de tumoră (limita de securitate oncologică).

Cancerul localizat la nivelul cecului, colonului ascendent, flexurii hepatice se tratează prin hemicolectomie dreaptă, disecția ganglionilor limfatici mezenterici și refacerea continuității digestive prin ileo-transverso-anastomoză. Hemicolectomia dreaptă include de regulă 5-8 cm din ileonul terminal. Tumorile colonului transvers proximal necesită hemicolectomie dreaptă extinsă. Pentru tumorile transversului mediu și distal este necesară excizia segmentului irigat de vasele colice medii, cu efectuarea unei anastomoze dificile, între colonul ascendent și descendent. În situația în care aportul sanguin la nivelul descendentului și sigmoidului este insuficient, se preferă o colectomie subtotală, cu îndepărtarea colonului drept, transvers, descendent și sigmoid și ileo-recto-anastomoză. Tumorile colonice localizate între flexura splenică și sigmoid sunt tratate prin hemicolectomie stângă cu colo-rectoanastomoză, iar tumorile localizate la nivelul sigmoidului se tratează prin rezecție segmentară urmată de anastomoză colo-colică termino-terminală. Cancerul localizat la nivelul joncțiunii rectosigmoidiene se tratează prin rezecție pe cale anterioară cu conservarea rectului, disecția ganglionilor mezenterici și hipogastrici. Cancerele colonice local avansate, cu invazie în organele adiacente sau peretele abdominal, beneficiază de rezecția

extinsa a țesutului/organului adiacent interesat, cu o rată de supraviețuire de 50% la 5 ani, dacă marginile de rezecție sunt libere. În cazuri selecționate, în centre cu experiență, rezecția cancerului colonic asistată laparoscopic poate constitui o alternativă a intervenției chirurgicale clasice.

Pacienții cu cancer de colon stenozant se tratează fie prin rezecția primitivă a tumorii primare, fie prin colostomă într-un prim stadiu, urmată de rezecție colică cu îndepărtarea tumorii într-un stadiu ulterior.

Datorită vârstei înaintate a pacienților cu cancer colonic și afecțiunilor comorbide asociate, mortalitatea operatorie a pacienților cu rezecții curative pentru cancer colonic este de aproximativ 5%, putând atinge 17% în cazul intervențiilor chirurgicale efectuate în urgență.

C. Chimioterapia adjuvantă

Reprezintă chimioterapia aplicată pacienților care au suferit o intervenție chirurgicală în scop curativ și are drept scop reducerea ratei recidivelor tumorale. Este fundamentată pe utilizarea regimurilor terapeutice bazate pe 5-fluorouracil (5-FU). Aproximativ 70% din pacienții cu cancer colonic beneficiază de tratament chirurgical aplicat în scop curativ (stadiile I, II, III), iar aproximativ 1/3 dintre aceștia dezvoltă recidive tumorale.

Categoriile de pacienți la care este indicată chimioterapia adjuvantă sunt pacienții cu metastaze în ganglionii regionali (stadiul III) și pacienții în stadiul II cu risc crescut de recidivă (T4, tumorile perforate, tumorile stenozante, slab diferențiate, invazia limfatică peritumorală, instabilitatea microsateliților). Sunt, de asemenea, considerați pacienți cu risc crescut, pacientii la care s-au excizat mai puțin de 12 ganglioni loco-reginali. Chimioterapia adjuvantă cu 5-FU și folinat de calciu determină o scădere semnificativă a ratei recurențelor și este cost-eficientă.

VI.2. Tratamentul cancerului rectal în stadii curabile

A. Evaluarea preoperatorie

Managementul pacienților cu cancer rectal necesită inițial o stadializare preoperatorie adecvată prin colonoscopie/irigografie cu dublu contrast (pentru aprecierea situației anatomice, histologiei tumorale și a prezenței cancerelor sincrone sau metacrone), examen computer tomografic/ultrasonografic abdominal și radiografie pulmonară (pentru detecția metastazelor la distanță) și ultrasonografie endorectală, CT sau RMN de pelvis (acurateţe de 80-95%, 60-75%, respectiv 75-85%), pentru o detaliată apreciere a invaziei tumorale în peretele rectal sau în mezorect sau pentru detecția metastazelor în ganglionii regionali (acurateţe de70-75% pentru ultrasonografie endorectala, 55-65% pentru CT și 60-65% pentru RMN).

B. Tratamentul chirurgical

Tratamentul cancerului rectal este dictat de localizarea anatomică particulară a rectului, situat în pelvis, extraperitoneal și înconjurat de grăsimea perirectală. Obiectivul intervenției chirurgicale este rezecția curativă prin îndepărtarea tumorii împreună cu mezorectul adiacent și pediculul arterial hemoroidal adiacent, cu restabilirea ulterioară a continuității tractului intestinal. Excizia totală a mezorectului constituie, în momentul de față, abordarea standard pentru rezecția curativă a cancerului rectal și prevenirea recurenței locale. În prezent, chirurgul are trei opțiuni terapeutice majore: excizia locală a tumorii, rezecția pe cale abdominală cu conservarea sfincterului anal și rezecția tumorii pe cale abdomino-perineală.

Excizia locală este indicată atunci când tumora rectală este situată la nivelul primilor 10 cm de la linia cutaneo-mucosă, are sub 4 cm diametru, afectează mai puțin de 1/3 din circumferința rectului, iar stadiul tumorii este T1 sau T2. Criteriile adiționale sunt caracterul vegetant al tumorii și gradul înalt de diferențiere. Tumorile mici, localizate la nivelul mucoasei sau submucoasei (T1), pot fi tratate exclusiv prin excizie locală, în timp ce tumorile care afectează musculara propria (T2) pot beneficia de radio-chimioterapie adjuvantă.

Intervențiile chirurgicale pe cale abdominală cu conservarea sfincterului anal sunt din ce în ce mai mult utilizate pentru tumorile rectului mijlociu și unele tumori ale rectului inferior, după introducerea stapler-ului circular pentru realizarea anastomozei digestive. Rezecția pe cale abdominală anterioară joasă, cu asocierea exciziei totale a mezorectului, implică disecția și anastomoza sub locul de reflectare a peritoneului pelvin si ligatura arterelor hemoroidale superioară și medie. Anastomoza trebuie să fie situată la cel puțin 2 cm de marginea distală a tumorii pentru a respecta principiile de securitate oncologică. Intervențiile cu conservarea sfincterului se adresează tumorilor situate la nivelul rectului inferior care nu invadează musculatura sfincteriană sau septul rectovaginal; criterii adiționale importante sunt absența incontinenței anale sau tenesmelor anterior intervenției, dimensiunea și localizarea tumorii precum și conformația pelvisului pacientului.

Rezecția pe cale abdomino-perineală cu colostomă și excizia totală a mezorectului rămâne standardul terapeutic al cancerului rectal; cu această tehnică sunt comparate toate celelalte tehnici chirurgicale în ceea ce privește rata recidivelor, morbiditatea, mortalitatea postoperatorie și supraviețuirea. După introducerea stapler-ului circular pentru realizarea anastomozei digestive, rezecția abdomino-perineală este indicată la, respectiv, 2, 7 și 67% din pacienții cu cancere rectale situate la nivelul rectului superior (11-15 cm de la linia cutaneo-mucoasă), mijlociu (6-10 cm) și inferior (primii 5 cm de rect)

Rezecția endoscopică mucosală reprezintă o alternativă terapeutică recent introdusă în practică, destinată unor cazuri selecționate de cancer colorectal. Este indicată tumorilor ce afectează mucoasa, lamina propria sau submucoasa superficială, fără afectarea ganglionilor regionali (diagnostic ecoendoscopic).

C. Radioterapia asociată chimioterapiei pre- sau postoperatorii a cancerului rectal

Radioterapia perioperatorie este indicată pacienților cu risc crescut de recidivă locală (atunci când tumora penetrează mezorectul sau

sunt prezente adenopatii regionale maligne - stadiul II sau III); de asemenea, radioterapia preoperatorie poate converti în stadii rezecabile cu intenție curativă tumori mari, fixate în pelvis, în aproximativ 50% din cazuri. Temporizarea intervenției chirurgicale curative prin radioterapie preoperatorie (1.8-2 Gy/zi, 5 zile/săpt, timp de cinci săptămâni, doza totală 45-50 Gy) pare însă o alternativă inacceptabilă pentru numeroși chirurgi și pacienți; de aceea, în unele centre din Europa, ea a fost înlocuită prin radioterapia preoperatorie de scurtă durată (25 Gy în 5 ședințe, timp de o săptămână preoperator). Radioterapia postoperatorie ajuvantă scade semnificativ rata recidivelor, reprezentând în anumite condiții (de exemplu, excizia locală pentru cancerul rectal T2) o alternativă acceptată a radioterapiei preoperatorii. Radioterapia se asociază cu chimioterapie fundamentată pe 5-FU.

VI.3. Tratamentul cancerului colorectal metastatic

A. Tratamentul chirurgical al cancerului colorectal metastatic

Metastazele hepatice sincrone sunt prezente la aproximativ 20% din pacienții cu cancer colonic, iar 25-30% vor dezvolta metastaze hepatice metacrone; 70-80% din metastazele hepatice metacrone se dezvoltă în primii 2 ani post-rezecție. Durata medie de supraviețuire a pacienților cu metastaze hepatice izolate, în absența tratamentului, este de 10.6 luni. Prognosticul nefast al pacienților cu metastaze hepatice determină o abordare chirurgicală agresivă la grupuri selecționate de pacienți. Candidații pentru rezecția leziunilor hepatice sunt pacienții a căror tumoră primitivă a fost rezecată cu intenție curativă, cu metastaze hepatice izolate (unice sau grupate într-un singur lob) și fără localizări metastatice extrahepatice. În centre cu experiență, rezecția chirurgicală pentru metastazele hepatice se asociază cu o mortalitate operatorie de aproximativ 5% și aproximativ 1/3 din pacienți supraviețuiesc la 5 ani, fără semne de recidivă tumorală. Din păcate, numai 10-15% dintre pacienții cu metastaze hepatice sunt candidați pentru intervenția chirurgicală. Chimioterapia intraarterială asociată rezecției hepatice determină

creșterea supraviețuirii și ameliorarea calității vieții.

Recidivele locale după chirurgia curativă a cancerului colonic și rectal tind a fi mai frecvent întâlnite la nivelul pelvisului, după rezecția curativă a cancerului rectal sau rectosigmoidian și sunt diagnosticate prin supravegherea CT sau RMN a pelvisului. Majoritatea sunt simptomatice și beneficiază de rezecție chirurgicală.

Pacienții vârstnici cu afecțiuni cardiovasculare sau pulmonare severe și cancer colorectal obstructiv pot beneficia de terapie paliativă endoscopică: tunelaj al tumorii prin ablație laser sau coagulare în plasmă de argon și protezare endoscopică.

B. Chimioterapia cancerului colorectal metastatic

În ultima decadă, FDA a aprobat 5 noi agenți terapeutici pentru tratamentul cancerului colorectal metastatic. Acestea sunt irinotecanul, oxaliplatinul (agenți citotoxici ce interferă cu replicarea ADN), capecitabina (un fluorouracil oral) și 2 anticorpi monoclonali (bevacizumab, cetuximab) îndreptați împotriva factorului de creștere endotelial vascular și receptorului pentru factorul de creștere epitelial. Aceste noi medicamente, administrate în diferite combinații, au dus la creșterea supraviețuirii în cancerul colorectal metastatic (stadiul IV) de la 8 luni (fără tratament) la aproximativ 21 de luni.

Concluzii

Cancerul colorectal reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate în lume, afectând 1 din 20 de persoane în ariile cu un standard socio-economic crescut și constituind cea de a doua cauză de deces prin cancer în Europa la ambele sexe. În România, incidența cancerului colorectal în anul 2000 a fost de 9.4%, iar mortalitatea de 8.9%. Factorii de risc asociați cu dezvoltarea cancerului colorectal sunt reprezentați de factorii de mediu (dieta), vârsta peste 40 de ani, predispoziția genetică, antecedentele personale de adenoame sau carcinoame colorectale și bolile inflamatorii intestinale idiopatice (rectocolita ulcero-hemoragică și boala Crohn). Diagnosticul cancerului colorectal la subiecții

asimptomatici este fundamentat pe programele de screening și supraveghere destinate populației cu risc crescut. Metodele de screening sunt testul pentru hemoragii oculte în scaun, sigmoidoscopia flexibilă, irigografia cu dublu contrast și colonoscopia. Diagnosticul cancerului colorectal la pacienții simptomatici se realizează prin inspecție și tușeu rectal, sigmoidoscopie flexibilă, colonoscopie sau irigografie cu dublu contrast. Manifestările clinice sugestive pentru diagnostic sunt tulburările de tranzit intestinal, modificarea aspectului scaunului, defecația incompletă /laborioasă, tenesmele rectale, hemoragia digestivă inferioară, durerea abdominală, anemia feriprivă. Ca o regulă, tulburările de tranzit recent instalate, hemoragia digestivă inferioară sau anemia feriprivă la persoane în vârstă de peste 50 de ani sunt manifestări de alarmă pentru diagnosticul de cancer colorectal. Tratamentul cancerului colorectal este fundamentat pe rezecția chirurgicală sau endoscopică (pentru leziuni precoce). Pacienții cu cancer rectal invaziv sau metastaze ganglionare necesită asocierea tratamentului chirurgical curativ cu chimio-radioterapie. Pacienții cu cancer colonic și metastaze ganglionare beneficiază de rezecție curativă urmată de chimioterapie adjuvantă. Pacienții cu cancer colorectal metastatic (metastaze hepatice rezecabile) au o supraviețuire de aproximativ 30% dacă sunt tratați în centre cu experiență. Noii agenți chimioterapici determină o dublare sau triplare a ratei de supraviețuire în cancerul colorectal metastatic.

Bibliografie selectivă

1. Anonymus (The Clinical Outcome of Surgical Therapy Study Group). A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2050-2059
2. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. Gastrointest Endosc 2005; 61:1-7
3. Benson Al B, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Fugueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncology 2004; 22

4. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann Oncol 2005; 16: 481-488
5. Burt RW. Colon cancer screening. Gastroenterology 2000; 119: 837-853
6. Burt RW. Clinical aspects of inherited colon cancer. In: Gastrointestinal cancers. Rustgi AK, ed. Edinburgh: Saunders, 2003: 367-378
7. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351: 337-345
8. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 11-24
9. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0., Lyon: IARC Press 2004
10. Gheorghe L, Aposteanu G, Oproiu Al, Gheorghe C, Pitigoi D, Popescu C. Colorectal cancer screening in ulcerative colitis. Rom J Gastroenterol 1994; 3: 61-70
11. Gheorghe L, Aposteanu G, Gheorghe C, Vadan R, Tugui L, Popescu I, et al. Clinical and epidemiological features of adenomatous polyposis coli and the risk for colorectal cancer: The Fundeni Polyposis Register. Rom J Gastroenterol 1999; 8: 97-105
12. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 1993; 328: 1313-1316
13. Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM, et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. N Engl J Med 2002; 346: 1054-1059
14. Hussain SS, Szabo IL, Tarnawski AS. NSAID inhibition of GI cancer growth: clinical implications and molecular mechanisms of action. Am J Gastroenterol 2002; 97: 542-553
15. International Union Against Cancer (UICC): Colon and rectum cancer. In: TNM classification of malignant tumours. Sobin RH, Wittekind Ch, eds; New York: Wiley-Liss, 2002: 72-76
16. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2992-3003
17. Lynch HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): an updated review. Cancer 1996; 78: 1150-1167
18. Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer - when, why, and how? N Engl J Med 2004; 351: 1790-1792
19. Pappas TN, Jacobs DO. Laparoscopic resection for colon cancer-The end of the beginning? Engl J Med 2004; 350: 2091-2092
20. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: Screening recommendations of the

American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 2000; 95: 868-877
21. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Roedel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1731-1740
22. Schrag D. The price tag on progress-chemotherapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 317-319
23. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1618-1626
24. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 2000; 342: 1946-1952
25. Vasen HFA, Watson P, Mecklin J-P, Lynch HT and the ICG-HNPCC. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. Gastroenterology 1999; 116: 1453-1456
26. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. Lancet 2005; 365: 153-165
27. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale - update based on new evidence. Gastroenterology 2003; 124: 544-562

CANCERUL HEPATIC

I. EPIDEMIOLOGIE

În raport cu originea, tumorile hepatice maligne se clasifică în hepatocelulare, biliare și mezenchimale (Tabelul I). Deoarece aproximativ 90% din cancerele hepatice sunt carcinoame hepatocelulare (HCC), termenul de cancer hepatic este utilizat pentru a desemna această formă de cancer.

Cancerul hepatocelular este una dintre cele mai frecvente tumori maligne, cu aproximativ 1 milion de cazuri noi anual și o incidență în creștere în întreaga lume. În termenii frecvenței, HCC reprezintă cea de a 5-a cauză de cancer și cea de a doua localizare digestivă, după cancerul gastric. În raport cu mortalitatea, HCC constituie cea de a treia cauză de deces prin cancer în lume și cauza principală de deces la pacienții cu ciroză hepatică în Europa.

Incidența HCC variază amplu pe glob. Se descriu arii cu incidență crescută (>30/100 000 loc), intermediară (între 3 și 30 de cazuri) și redusă (sub 3/100 000 loc). Incidența HCC este de 2-3 ori mai mare în țările în curs de dezvoltare comparativ cu țările dezvoltate. Cea mai mare incidență este întâlnită în

Tabelul I. Tumorile hepatice maligne primitive

Hepatocelulare	Carcinomul hepatocelular Carcinomul fibrolamelar Hepatoblastomul
Biliare	Colangiocarcinomul Chistadenocarcinomul
Mezenchimale	Angiosarcomul Hemangioendoteliomul epitelioid Embriosarcomul Leiomiosarcomul Rabdomiosarcomul Limfomul hepatic primitiv

Extremul Orient (până la 36.6/100 000 loc pentru sexul masculin) și Africa (până la 48/100 000 loc pentru sexul masculin). Aproximativ 76% din totalitatea HCC se întâlnesc în Asia. Ariile cu cea mai mică incidență sunt Europa de Nord-Vest, America de Nord, Australia și Noua Zeelandă (populația albă) (sub 5/100 000 loc), dar și în aceste țări incidența HCC a crescut de la 1.4/100 000 loc în anii 1976-1980 la 2.4/100 000 loc în perioada 1991-1995. în sudul Europei, incidența HCC la sexul masculin este de de două ori mai mare decât în restul Europei (~ 10/100 000 loc).

Diferențele geografice în incidența HCC reflectă intervenția unor factori predispozanți variați (ciroza hepatică, infecția cu virusurile hepatitice B și C, alimentele contaminate cu aflatoxine). Astfel, în Asia și Africa, infecția cronică cu virusul hepatitic B (VHB) și alimentele contaminate cu aflatoxină B1 reprezintă principalii factori de risc, în timp ce în Europa, America de Nord și Japonia, HCC este frecvent întâlnit în asociere cu infecția cronică VHC, consumul cronic de alcool și hemocromatoza.

În toate ariile geografice și la toate populațiile, indiferent de risc, incidența HCC crește progresiv cu *vârsta* și este mai mare la bărbați decât la femei. Raportul *favorabil sexului masculin* se

poate explica printr-o susceptibilitate crescută la HCC sau, mai degrabă, prin expunerea sporită a acestora la factori de risc din mediu (alcool, virusuri hepatitice). Raportul bărbați:femei este de aproximativ 8:1 în ariile dezvoltate și se reduce în cazul zonelor slab dezvoltate.

II. Factori de risc și afecțiuni cu risc crescut

Majoritatea HCC se dezvoltă în prezența injuriei cronice a parenchimului hepatic ce caracterizează diferite afecțiuni. Ca și alte cancere (colorectal, gastric), HCC este rezultatul unui proces multistadial constând în acumularea unor anomalii genetice (mutații, deleții, translocații etc) intresând oncogene și gene de supresie tumorală. în majoritatea cazurilor, HCC se dezvoltă după apariția cirozei hepatice. Mecanismele hepatocarcinogenezei diferă, de regulă, în raport cu afecțiunea inițială.

HCC reprezintă unul din puținele cancere ai căror factori de risc majori sunt bine definiți. Aproximativ 80% din HCC sunt întâlnite la pacienții cirotici, *ciroza hepatică* (Figura 1A și B), indiferent de etiologie, reprezentând cel mai important factor predispozant pentru apariția HCC. Coexistența necrozei hepatocelulare, inflamației cronice și regenerării hepatice facilitează apariția și acumularea anomaliilor genetice în cadrul procesului

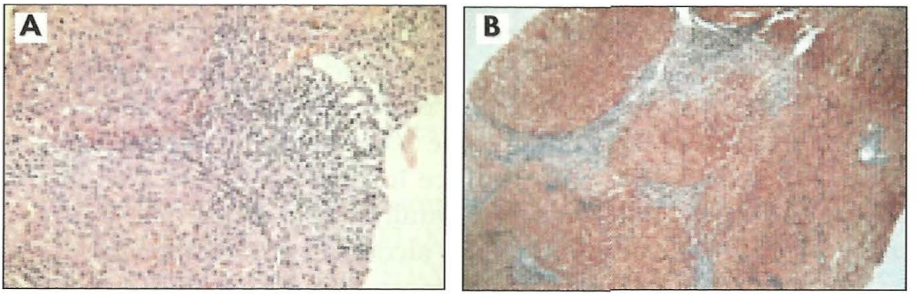


Figura 1 A și B. Aspect de ciroză hepatică colorație hematoxilină-eozină x 20 (1A) și colorație van Gieson x 20 (1B)
(colecția Dr. G. Becheanu și M. Dumbravă)

Tabelul II. Factori de risc asociați cu dezvoltarea HCC

Factor de risc	Comentarii
Ciroza hepatică	Indiferent de etiologie, ciroza hepatică reprezintă cel mai puternic factor de risc pentru apariția HCC
Infecția VHB	Infecția cronică cu VHB se asociază cu un risc de 100 de ori mai mare de HCC comparativ cu populația neinfectată. Riscul este mai mare în prezența cirozei hepatice și contaminării cu aflatoxina B1
Infecția VHC	Incidența HCC la pacienții cu ciroză hepatică VHC este de 1-4%/an
Alcoolul	Incidența HCC în ciroza hepatică alcoolică este de 3-5%/an. Coexistența infecției VHB sau VHC crește riscul malign
Micotoxine: Aflatoxina B1	Crește riscul malign asociat cu infecția cronică VHB de aproximativ 3 ori
Hemosideroza/Hemocromatoza	Incidența HCC în hemocromatoza genetică este de 5% anual, iar riscul de deces prin HCC în timpul vieții ajunge la 45%
Contraceptivele orale	Risc redus de apariție a HCC
Vârsta	Incidența HCC crește progresiv cu vârsta
Sexul masculin	În toate ariile geografice și indiferent de vârstă, grup etnic, etiologie, incidența HCC este mai mare la sexul masculin. Raportul bărbați:femei este de aproximativ 8:1 în ariile dezvoltate și se reduce în cazul zonelor slab dezvoltate

le hepatocarcinogeneză. Riscul dezvoltării HCC variază în aport cu etiologia cirozei hepatice, ciroza secundară infecției VHB/VHC și ciroza alcoolică având un potențial malign emarcabil (Tabelul II). HCC este rar întâlnit în evoluția cirozei biliare primitive sau autoimune, în timp ce hemocromatoza genetică netratată reprezintă o condiție premalignă majoră incidența HCC este de 5% anual, iar riscul de deces prin HCC

ajunge la 45%). Mecanismul hepatocarcinogenezei în contextul hemocromatozei constă în inducerea stressului oxidativ tisular și facilitarea creșterii tumorale. Incidența HCC în cadrul bolii Wilson este redusă, probabil datorită faptului că numeroși pacienți decedează sau sunt transplantați înainte de a apariția HCC.

HCC reprezintă o complicație frecvent întâlnită în evoluția infecțiilor cronice virale VHB și VHC. *Infecția cronică cu VHB* se asociază cu un risc de 100 de ori mai mare de HCC comparativ cu populația neinfectată. Riscul este mai mare în prezența cirozei hepatice (de proximativ 10 ori) și este invers proporțional cu vârsta la care a fost dobândită infecția. Incidența anuală a HCC la pacienții cu ciroză hepatică VHB este cuprinsă între 2% și 6.6%, în timp ce la pacienții non-cirotici riscul variază între 0.4 și 0.6%. Carcinogenii din mediu ca *aflatoxina B1* pot crește riscul malign de aproximativ 3 ori. Aceste micotoxine produse de Aspergillus flavus contaminează alimentele stocate în condiții improprii de umiditate și temperatură excesivă. Mecanismul hepatocarcinogenezei asociate consumului de aflatoxine constă în mutații inactivatoare interesând gene tumoral-supresoare (p53), ce ulterior favorizează efectul promotor tumoral al VHB. în mod caracteristic, în țările slab dezvoltate, HCC se dezvoltă pe fondul infecției cronice VHB dobândită perinatal sau în copilăria precoce și afectează persoane tinere (sub 40 de ani), în stadiu non-cirotic (aproximativ 40% din cazuri). Această situație poate fi prevenită prin vaccinarea universală anti-hepatită B a nou-născuților din aceste arii, soldată cu reducerea prevalenței infecției cronice VHB în copilărie de la 15% la 1% și reducerea consecutivă a dezvoltării HCC cu 60% comparativ cu persoanele neimunizate.

În ariile cu standard socio-economic dezvoltat, HCC se dezvoltă la persoane în vârstă, pe fondul cirozei hepatice secundare *infecției cronice cu VHC* sau *consumului cronic de alcool.* Incidența HCC în acest context este de 3-8% anual. Spre deosebire de VHB, VHC nu se integrează în genomul hepatocitelor infectate, iar apariția HCC în stadiu precirotic este

foarte rar întâlnită. Riscul dezvoltării HCC la pacienții cu ciroză hepatică VHC este de 1-4%/an. Deoarece vaccinarea anti-hepatită C nu este disponibilă, prevenirea HCC se realizează prin întreruperea progresiei infecției VHC către fibroza și ciroza hepatică, posibilă în aproximativ 50% din cazurile tratate cu interferon pegylat și ribavirină, caracterizate prin răspuns viral susținut. Ciroza alcoolică reprezintă un factor de risc major pentru dezvoltarea HCC în ariile în care incidența infecțiilor virale VHB/VHC este redusă. Asocierea dintre infecția cronică VHC și consumul excesiv de alcool, la peste 55 de ani, amplifică riscul apariției HCC de peste 150 de ori față de populația generală. Mecanismul hepatocarcinogenezei asociate infecției VHB/VHC este incomplet elucidat. Au fost postulate integrarea ADN-ului viral în genomul hepatocitelor (în cazul VHB) și implicarea directă a genelor virale (HBx în cazul VHB, NS3 și core în cazul VHC) în hepatocarcinogeneză prin interacțiunea dintre proteinele virale și genele hepatice.

Rolul altor carcinogeni din mediu ca fumatul sau anticoncepționalele orale este insuficient documentat.

III. Metode și criterii de diagnostic

Diagnosticul HCC este fundamentat pe criterii citologice/histologice, sau pe combinația unor criterii imagistice și biologice în prezența cirozei hepatice, manifestările clinice având valoare limitată.

În absența contraindicațiilor și cu condiția ca rezultatul să influențeze decisiv conduita terapeutică, diagnosticul HCC se stabilește prin *citologie aspirativă* sau *microhistologie* realizate prin *puncție biopsie eco-ghidată* (Tabelul III).

În prezența cirozei hepatice, *diagnosticul HCC se stabilește prin metode non-invazive*: prezența unei (unor) leziuni focale intrahepatice >2 cm hipervascularizată în faza arterială și creșterea nivelului alfa-fetoproteinei (AFP) >400 ng/ml (Tabelul III). Procedurile imagistice utilizate în scopul diagnosticului sunt ecografia convențională, doppler sau cu agenți de contrast,

Tabelul III. Criteriile de diagnostic ale HCC
După Bruix J, et al. Barcelona-2000 EASL Conference, 2001

Criterii cito-histologice
Criterii non-invazive (aplicabile doar pacienților cu ciroză hepatică)
1. Criterii imagistice combinate Leziune focală intrahepatică > 2 cm cu hipervascularizație arterială pusă în evidență prin 2 tehnici imagistice (ecografie cu contrast, computer tomografie, rezonanță magnetică nucleară, arteriografie)
2. Criterii imagistice și biologice combinate Leziune focală intrahepatică > 2 cm cu hipervascularizație arterială pusă în evidență la CT/RMN *plus* AFP > 400 ng/ml

computer tomografia (CT) trifazică spirală cu contrast și rezonanța magnetică nucleară (RMN) cu contrast. Sensibilitatea și specificitatea acestor metode de diagnostic este prezentată în Tabelul IV.

Manifestări clinice

Deoarece majoritatea HCC se dezvoltă pe fondul afecțiunilor cronice hepatice (frecvent, ciroză hepatică), tabloul clinic este dominat de manifestările acestora, având valoare limitată pentru diagnostic. Se descriu 3 modalități clasice de prezentare: 1) agravarea stării generale în cazul pacienților cu ciroză hepatică, 2) masă tumorală palpabilă în hipocondrul drept, 3) subiecți asimptomatici, în cazul cărora tumora hepatică este descoperită ca urmare a aplicării metodologiei de screening (examinarea perio-dică imagistică asociată cu determinarea AFP).

Deoarece manifestările caracteristice afecțiunii hepatice domină tabloul clinic, prezența HCC este detectată doar în prezența simptomelor asociate cu progresia tumorală: icter, hepatomegalie tumorală, scădere ponderală/denutriție. Tumorile avansate se pot complica cu necroză extinsă, ruptură tumorală și hemoperitoneu. Diseminarea HCC are loc inițial intrahepatic

Tabelul IV. Metodologia de diagnostic a HCC. *După Scheurlen M et al, 2004*

Test	Sensibilitate	Specificitate
AFP seric		
Valoare limită 100 ng/ml	++	(+)
Valoare limită 1000 ng/ml	(+)	++
Ecografie		
Convențională	++	++
Cu contrast	+++	+++
RMN	+++	+++
CT cu contrast	+++	+++

dând naștere caracterului multicentric, prezent în aproximativ 40% din cazuri la momentul diagnosticului. Metastazele extrahepatice interesează limfoganglionii loco-regionali, plămânul, sistemul osos și SNC. Numeroase manifestări paraneoplazice pot acompania HCC (Tabelul V), îndeosebi poliglobulia (10% dintre pacienți) și hipoglicemia simptomatică (5% dintre pacienți); prezența acestor manifestări la un pacient cu ciroză hepatică este de natură a determina investigații prompte pentru suspiciunea de HCC.

Modalitatea de prezentare sub formă de masă/hepatomegalie tumorală este rar întâlnită în aria noastră geografică și pe fondul cirozei hepatice. Ficatul dens, cirotic împiedică tumora să se dezvolte, iar funcția hepatică restantă este rapid compromisă determinând insuficiență hepatică și deces înainte ca tumora să atingă dimensiuni remarcabile. Hepatomegalia/masa abdominală palpabilă, acompaniată de durere abdominală, denutriție și alterarea stării generale este modalitatea de prezentare a HCC la populația din Africa sub-sahariană.

Teste de laborator și markeri tumorali

Nu există teste biologice evocatoare pentru diagnosticul HCC. în evoluție, progresia tumorală se asociază cu creșterea progresivă a nivelului transaminazelor, fosfatazei alcaline (FALC) și/sau lactic

Tabelul V. Sindroame paraneoplazice asociate cu HCC

Hematolgice	Poliglobulie (eritrocitoză/policitemie) Hipereozinofilie
Sistem endocrin	Hipoglicemie Sindrom Cushing Hiperestrogenemie Hipertiroidism Sindrom carcinoid
Metabolic	Porfirie Hipercalcemie Hipofosfatemie Hipercolesterolemie
Neurologic/musculo-scheletal	Encefalo-mielită Demielinizare cronică Poliradiculoneuropatii Polimiozite Leucoencefalopatie mutifocală necrotizantă Poliartrite
Dermatologic	Dermatomiozită Semn Leser-Trelat Pitiriazis Lichen
Altele (cardio-vasculare)	HTA Tromboflebita migratorie

dehidrogenazei (LDH). Poliglobulia datorată producerii extrarenale de eritropoetină și hipoglicemia pot atrage atenția asupra diagnosticului.

Alfa-fetoproteina (AFP) este o glicoproteină cu greutate moleculară de 72kD produsă în cantități mari în viața intrauterină, a cărei concentrație scade după naștere la valori < 5 ng/ml. Nivelul AFP este crescut la 50-90% din pacienții cu HCC, în funcție de tipul și dimensiunile tumorii. Astfel, aproximativ 50% din tumorile mici măsurând < 5 cm, se asociază cu creșterea ușoară/moderată a AFP (< 400 ng/ml). Hepatoblastomul se caracterizează prin valori mari ale AFP (> 1000 ng/ml) în timp ce în carcinomul fibrolamelar se

întâlnesc valori normale. Specificitatea AFP este limitată de valorile crescute întâlnite în hepatitele cronice virale (îndeosebi în puseele de activitate), ciroza hepatică și post-rezecție hepatică.

Des-γ-carboxi-protrombina (DCP) este un alt marker tumoral produs de HCC, cu specificitate mai mare, dar sensibilitate mai mică decât AFP.

Metode imagistice

Detecția și caracterizarea HCC prin modalități imagistice este fundamentată pe diferența spontană și la administrarea de contrast dintre țesutul tumoral și parenchimul hepatic înconjurător. Toate tehnicile imagistice au valoare limitată în detecția HCC pe fondul cirozei hepatice datorită prezenței nodulilor de regenerare, fibrozei și modificărilor vasculare ce afectează tehnicile imagistice cu utilizare de contrast intravenos. De aceea, diagnosticul HCC în prezența cirozei hepatice necesită angajarea unor tehnici imagistice complementare. Din punct de vedere imagistic, HCC se poate prezenta sub formă de 1) masă solitară, 2) masă dominantă înconjurată de noduli sateliți, 3) noduli multifocali sau 4) tumoră difuz infiltrativă.

Aspectul ecografic al HCC variază în raport cu histologia și dimensiunile tumorale. Majoritatea HCC mici (<3 cm) sunt hipoecogene, omogene. Leziunile mari sunt hiperecogene și neomogene datorită prezenței necrozei, hemoragiei, fibrozei și degenerării grase intratumorale (Figura 2). în cazurile avansate, ecografia pune în evidență tromboza/invazia venei porte (Figura 3), venelor hepatice și ductului biliar. Diagnosticul diferențial cu nodulii de regenerare și nodulii displazici cu dimensiuni de 0.5-1.5 cm este dificil. Sensibilitatea ecografiei în detecția nodulilor HCC pe fondul cirozei hepatice este de numai 50%, iar specificitatea de aproximativ 98%; de aceea, ecografia convențională ca metodă singulară este considerată inadecvată pentru detecția și caracterizarea leziunilor de dimensiuni reduse, pe fondul cirozei hepatice. Ecografia Doppler color este utilă pentru identificarea vascularizației tumorale și prezenței trombilor în vena portă

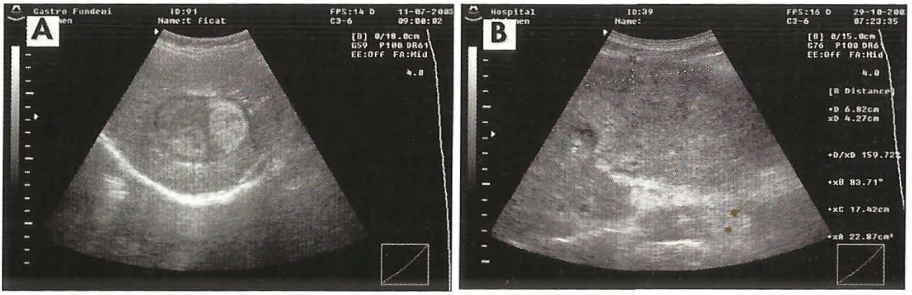


Figura 2A și B. Aspect ecografic de *nodul solitar* de carcinom hepatocelular cu ecostructură mixtă, hiper-hipoecogenă, dezvoltat pe fondul unei ciroze hepatice compensate cu virus hepatitic C (2A) și *aspect solitar masiv* de carcinom hepatocelular de lob stâng hepatic, grefat pe ficat cirotic (2B)

Figura 3. Aspect ecografic de carcinom hepatocelular complicat cu tromboză de venă portă

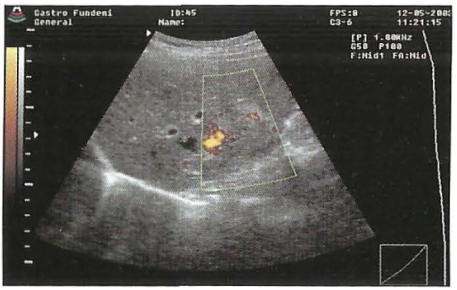


Figura 4. Ecografie doppler power ce evidențiază hipervascularizația tumorală caracteristică carcinomului hepatocelular

(Figura 4), venele hepatice sau vena cavă inferioară. Datorită vizualizării multiplanare, în timp real a leziunilor, echografia este metoda ideală pentru ghidarea biopsiei tumorale, precum și pentru ghidarea procedurilor ablative percutanate (injectare de alcool sau radiofrecvență). Recent, ecografia cu contrast (micro-bubble) a dovedit o sensibilitate superioară pentru detecția și caracterizarea nodulilor HCC pe fondul cirozei hepatice. Combinația ecografiei cu determinarea AFP constituie metodologia de screening a HCC la pacienții cu afecțiuni cronice hepatice.

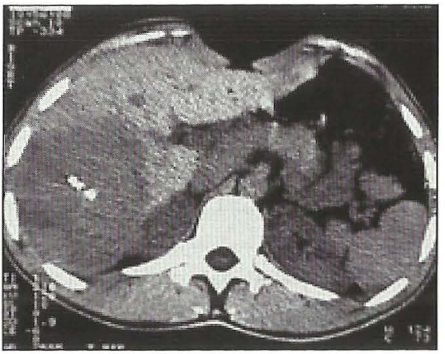


Figura 5. Aspect computer tomografic (CT) de carcinom hepatocelular - masă dominantă înconjurată de noduli sateliți
(colecția Prof. Dr. S. Georgescu)

CT *trifazică spirală*, caracterizată prin achiziția rapidă a imaginilor combinată cu administrarea substanței de contrast intravenos într-un singur bolus, a crescut sensibilitatea de detecție a leziunilor mici, pe fondul cirozei hepatice. Tumorile mici sunt leziuni vasculare ce se încarcă cu contrast rapid în faza arterială și devin izodense cu parenchimul hepatic în faza portală, în timp ce tumorile mari au un pattern heterogen în faza arterială (Figura 5). Diagnosticul diferențial cu nodulii displazici este fundamentat pe absența încărcării cu contrast în faza arterială și priza omogenă de contrast, asemănătoare parenchimului adiacent, în faza portală. Sensibilitatea CT spirale cu contrast în două faze pentru detecția HCC la pacienții cu ciroză hepatică este redusă, aproximativ 30%. Injectarea unei cantități mici de ulei iodizat în artera hepatică determină retenția acesteia la nivelul leziunilor de HCC. Sensibilitatea acestei tehnici variază între 40% (tumori mici, bine diferențiate) și 90% (tumori mari, slab diferențiate) în raport cu dimensiunea și gradul de diferențiere tumorală.

La RMN, leziunile de HCC se caracterizează prin hiposemnal în T_1 și hipersemnal în imaginile T_2. Utilizarea RMN dinamice cu contrast (gadolinium, ferumoxid, contrast hepatobiliar) crește acuratețea de detecție a leziunilor mici până la 80-95%.

Principiul *tomografiei cu emisie de pozitroni (PET)* este fundamentat pe metabolismul aerob activ al glucozei la nivelul celulelor maligne. Analogul glucozei, fluoro-deoxi-glucoza (FDG) competi-

BIBLIOTECA JUDETEAN
"CHRISTIAN TELL"

ționează cu transportul glucozei la nivel membranar și citoplasmatic. Tumorile mari, moderat/slab diferențiate sunt bine definite la FDG-PET datorită activității metabolice intense. Sensibilitatea FDG-PET în diagnosticul HCC este de aproximativ 50%. Rolul cel mai important al FDG-PET constă în detecția diseminării extrahepatice a HCC, ce nu a fost detectată la CT sau RMN.

Dată fiind variabilitatea aspectului imagistic al HCC (în raport cu dimensiunile, tipul histologic, gradul de diferențiere tumorală) și dificultatea diagnosticului diferențial cu nodulii de regenerare, orice leziune localizată într-un ficat cirotic ce nu îndeplinește criteriile de chist sau hemangiom hepatic trebuie considerată și evaluată ca un posibil HCC.

Examenul histologic

Macroscopic au fost descrise 3 forme de HCC: nodular, masiv și difuz. în general, hepatocitele maligne au un aspect asemănător hepatocitelor normale (Figura 6). OMS recunoaște 5 tipuri de HCC: trabecular, pseudoglandular (acinar), schiros, solid (compact) și fibrolamelar. Cu excepția hepatocarcinomului fibrolamelar, celelalte tipuri histologice nu au un impact substanțial asupra prognosticului. Gradarea histologică, cu valoare prognostică, se realizează după Edmonson și Steiner și cuprinde 4 grade, în raport cu gradul de diferențiere al celulelor neoplazice, de la gradul I (tumori bine diferențiate) până la gradul IV (tumori anaplastice, cu celule izolate, ce nu se mai aseamănă cu hepatocitele normale).

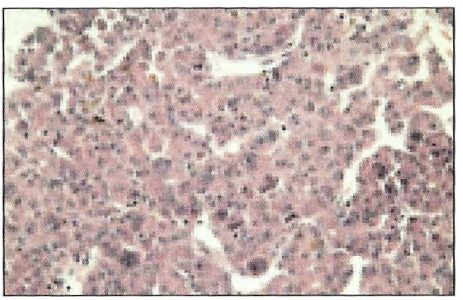


Figura 6. Aspect histopatologic de carcinom hepatocelular (HE x 40)
(colecția Dr. G. Becheanu și M. Dumbravă)

Hepatocarcinomul fibrolamelar reprezintă aproximativ 5% din totalitatea HCC, este întâlnit îndeosebi la tineri (20-30 de ani), are o distribuție egală la ambele sexe și rareori apare în evoluția cirozei hepatice. Se caracterizează prin prezența a multiple septuri fibroase intratumoral și celule maligne mari, poligonale. Diagnosticul este dificil, atât tehnicile imagistice, cât și determinarea AFP și, uneori, chiar examenul microscopic fiind necaracteristice. Prognosticul hepatocarcinomului fibrolamelar este mai bun decât în celelalte forme, ca urmare a diseminării tardive și unei rate mari de operabilitate în absența cirozei hepatice.

Stadializare

Au fost descrise mai multe sisteme de stadializare a HCC: sistemul "tumor-node-metastasis" (TNM), clasificarea Okuda, clasificarea Barcelona Clinic Liver Cancer(BCLC), clasificarea utilizată de Societatea Japoneză, scorul propus de Programul Italian împotriva Cancerului Hepatic (CLIP) etc. Ele au ca scop încadrarea pacienților în grupuri de prognostic omogene și alegerea regimului terapeutic optim. Sistemul TNM (Tabelul VI) - recomandat de American Joint Committee on Cancer (AJCC) și Union International Contre le Cancer (UICC)) este fundamentat strict pe criterii tumorale și are acuratețe limitată pentru predicția severității și a ratei de supraviețuire. Clasificările care includ criterii clinice și paraclinice ce reflectă statusul de performanță și starea funcțională a ficatului (clasificarea Okuda, BCLC, CLIP) sunt preferate în practică deoarece au o valoare predictivă superioară (Tabelele VII, VIII, IX). Aceste sisteme de stadializare permit caracterizarea unor grupe de pacienți ce beneficiază de modalități terapeutice distincte: rezecție/ transplant, distrucție tumorală locală, tratament chimioterapic experimental sau tratament paliativ.

IV. Screening și supraveghere

Screeningul HCC este justificat de frecvența crescută în anumite grupuri cu risc, asociată cu o morbiditate și o mortalitate specifică semnificativă.

Tabelul VI. Stadializarea TNM a cancerului hepatocelular 2002
UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 6th ed.

Tumora primitivă (T)	Adenopatii regionale (N) *	Metastaze la distanță (M)	Stadiu
Tx Tumora primară nu poate fi evaluată T0 Nu există evidența tumorii primare T1 Tumoră solitară, fără invazie vasculară T2 Tumoră solitară cu invazie vasculară sau tumori multiple, niciuna peste 5 cm în diametrul maxim T3 Tumori multiple, de peste 5 cm diametru sau tumoră unică afectând un ram major al venei porte sau venelor hepatice T4 Tumoră sau tumori cu invazie directă în organele adiacente, altele decât colecistul sau cu penetrarea peritoneului visceral	Nx Ganglionii regionali nu pot fi evaluați N0 Fără metastaze ganglionare regionale N1 Prezența metastazelor în ganglionii regionali* Limfogalionii regionali sunt: hilari, hepatici (de-a lungul arterei hepatice), periportali (de-a lungul venei porte), de-a lungul venei cave inferioare și deasupra venelor renale (cu excepția ganglionilor frenici inferiori)	Mx Prezența metastazelor la distanță nu poate fi evaluată M0 Fără metastaze la distanță M1 Prezența metastazelor la distanță	**Stadiul I:** T1N0M0 **Stadiul II:** T2N0M0 **Stadiul IIIA:** T3N0M0 **Stadiul IIIB:** T4N0M0 **Stadiul IIIC:** Oricare T, N1M0 **Stadiul IV:** Oricare T, oricare N, M1

Pentru clasificarea pTNM a HCC este necesară examinarea a minimum 3 limfoganglioni loco-regionali

Datorită prognosticului nefast asociat cu tumorile avansate și rezultatelor dezarmante ale terapiei conservatoare, singura strategie eficientă pentru reducerea mortalității prin HCC constă în detecția precoce a acestuia prin screeningul/supravegherea pacienților cu risc crescut, în scopul rezecției curative, transplantului hepatic sau distrucției (ablației) percutanate. *Grupul cu risc crescut* de HCC este reprezentat de pacienții cu ciroză hepatică, îndeosebi dacă etiologia este virală, alcoolică sau hemocromatoza. Includerea în programele de screening este recomandată numai pentru pacienții în cazul cărora pot fi aplicate procedurile curative:

Tabelul VII. Sistemul de stadializare Okuda. *După Okuda K, et al 1985.*

Parametru clinic	Valoare limită	Punctaj
Dimensiunea tumorii (suprafața de secțiune determinată imagistic)	< 50% > 50%	1 0
Ascita	prezentă absentă	1 0
Albumina serică	> 3 < 3	0 1
Bilirubina serică	< 3 >3	0 1
Număr de puncte		**Stadiu**
0		1
1-2		2
3-4		3

Tabelul VIII. Clasificarea Barcelona Clinic Liver Cancer destinată evaluării candidaturii pacienților cu HCC pentru tratament *După Llovet JM, et al 1999*

Stadiul HCC	Status de performanță	Stadiul tumorii	Funcția hepatică
Stadiul A (precoce)			
A1	0	unică, <5 cm	Fără HTP*, BR** normală
A2	0	unică, <5 cm	Prezența HTP, BR normală
A3	0	unică, <5 cm	Prezența HTP, BR crescută
A4	0	3 noduli, <3 cm	Child Pugh A-B
Stadiul B (intermediar)	0	mare/multinodulară	Child Pugh A-B
Stadiul C (avansat)	1-2	invazie vasculară sau diseminare extrahepatică	Child Pugh A-B
Stadiul D (terminal)	3-4		Child Pugh C

* HTP - hipertensiune portală; **BR - bilirubină

Tabelul IX. Scorul CLIP
The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators, 1998, 2000

Variabila	Scor
Scorul Child Pugh	
A	0
B	1
C	2
Morfologia tumorală	
Uninodular, extensie ≤ 50%	0
Multinodular, extensie ≤ 50%	1
Masiv sau extensie > 50%	2
AFP	
< 400 ng/ml	0
≥ 400 ng/ml	1
Tromboza venei porte	
absentă	0
prezentă	1

Scor CLIP	Supraviețuire medie (luni)	Supraviețuire la 1 an (%)
0	35.7	84
1	22.1	66
2	8.5	45
3	6.9	36
4-6	3.2	9

ciroza hepatică clasa Child-Pugh A (populația ideală pentru screening), Child-Pugh B fără contraindicații sau condiții asociate ce împiedică intervențiile radicale. Pacienții în clasa Child-Pugh C sunt destinați transplantului hepatic. Dacă transplantul hepatic nu este disponibil sau pacienții nu sunt eligibili, supravegherea acestui grup este lipsită de sens.

În momentul actual, *metodologia de screening constă în determinarea AFP și ecografie hepatică la 6 luni interval.* Studiile de progresie tumorală au demonstrat că intervalul scurs de la tumora nedetectabilă până la detecția unei leziuni de 2 cm este de 4-12 luni. De aceea, intervalul de supraveghere recomandat pentru

cm la pacienții cu ciroză

detecția unei tumori mai mici de 3
hepatică este de 6 luni.

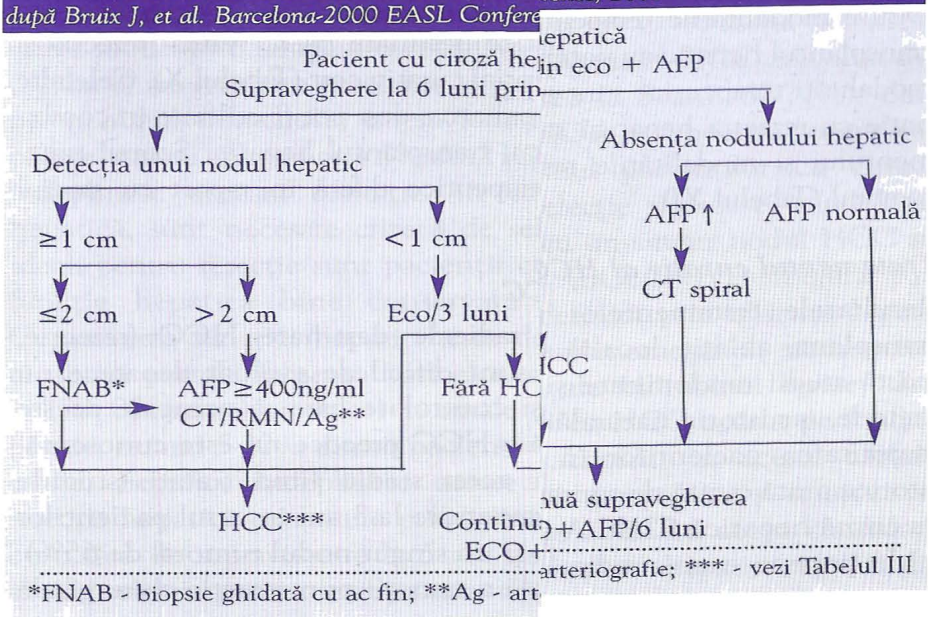
Rezultatele programelor de screenin
precoce sunt imperfecte, îndeosebi d
reduse a ecografiei convenționale pent
mici pe fondul cirozei hepatice. La aces
dardizare a metodologiei destinate inve
(ecografia Doppler/cu agenți de contra
RMN cu contrast, puncție ghidată ima
a terapiei disponibile.

ng destinate detecției HCC
latorită sensibilității relativ
tru detecția leziunilor HCC
stea se adaugă lipsa de stan-
stigării persoanelor pozitive
ast, CT cu înaltă rezoluție,
iagistic) și eficiența limitată

Detecția unui nodul hipo- sau hi
screening la un pacient cu ciroză hepat
HCC. Deși metodologia de confirmar
standardizată, următorul algoritm este
Europeană pentru Studiul Ficatului (E

iperecogen la ecografia de
tică ridică suspiciunea unui
re în aceste situații nu este
recomandat de Societatea
ASL) (Figura 7).

Figura 7. Supravegherea pacienților cu ciroză hepatică pentru riscul apariției HCC Procedura de confirmare a testului pozitiv
după Bruix J, et al. Barcelona-2000 EASL Conference, 2001



Cea mai eficientă strategie destinată reducerii globale a mortalității prin HCC este reducerea ratei infecțiilor virale VHB și VHC în ariile endemice. Vaccinarea împotriva hepatitei B s-a dovedit una dintre cele mai eficiente strategii în acest scop; dată fiind secvența temporală de 3-4 decade între infecția VHB și apariția HCC pe fondul cirozei hepatice VHB, rezultatele programelor de vaccinare vor deveni evidente abia peste câteva decade. Deoarece nu există încă un program de vaccinare împotriva VHC, strategiile preventive au ca scop reducerea transferului VHC prin sânge și produse de sânge, ace și instrumentar contaminate, contact sexual neprotejat etc. Tratamentul cu interferon (convențional/pegylat) și ribavirină al pacienților cu hepatită cronică VHC se asociază cu o rată de eradicare a infecției virale de aproximativ 50%. Numeroase studii au demonstrat că incidența HCC diminuă semnificativ în cazul pacienților cu hepatită cronică VHB sau VHC responsivi la tratamentul antiviral comparativ cu cei fără răspuns viral susținut.

VI. Principii terapeutice

Dintre modalitățile terapeutice destinate HCC numai rezecția și transplantul hepatic au potențial curativ cert (Tabelul X). Celelalte modalități terapeutice sunt paliative deși pot fi utilizate în combinație cu rezecția hepatică sau transplantul hepatic. Scopul tratamentului și modalitățile terapeutice diferă în raport cu stadiul tumoral (Tabelul XI).

Tratamentul curativ al HCC

Rezultatele tratamentelor radicale destinate HCC (rezecție, transplant, ablație locală) sunt dificil de evaluat deoarece nu există studii randomizate și controlate care să compare aceste metode, iar istoria naturală a HCC precoce nu este cunoscută, majoritatea pacienților în acest stadiu fiind tratați (studiile istorice arată o rată de supraviețuire la 3 ani în cazul pacienților cu ciroză hepatică Child A și un singur nodul tumoral de 65%).

În prezent, excizia radicală a tumorii prin rezecție chirurgicală

Tabelul X. Modalitățile terapeutice destinate HCC
Nguyen MH and Keeffe EB, 2003

Modalități terapeutice cu potențial curativ
Rezecția hepatică
Transplantul hepatic
Modalități terapeutice cu potențial paliativ
Distrucția (ablația) tumorală locală
Injectarea percutanată de etanol (PEI)
Ablația prin radiofrecvență (RFA)
Coagularea termică (microwave coagulation therapy)
Chemoembolizarea (TACE)
Chimioterapia intraarterială
Criochirurgia
Radioterapia (externă sau internă)
Chimioterapia sistemică
Terapia hormonală
Imunoterapia
Terapia genică

sau hepatectomia totală urmată de transplant hepatic reprezintă unica modalitate terapeutică curativă a HCC. Rezecția hepatică (Figura 8) are rezultate excelente la pacienții cu HCC dezvoltat în parenchimul non-cirotic (supraviețuirea la 5 ani: 60-70%); din păcate, numai aproximativ 5% din HCC în aria noastră geografică îndeplinesc această condiție. în cazul pacienților cu ciroză hepatică, sunt necesare criterii de selecție riguroase; candidații ideali pentru rezecție sunt pacienții cu un singur nodul HCC și funcție hepatică bine conservată (BCLC A1) (Figura 9). Conservarea funcției hepatice este definită prin absența hipertensiunii portale (absența varicelor, splenomegaliei, trombocite > 100 000/mmc) și valori normale ale bilirubinei serice; din păcate, numai 5-10% dintre pacienții cu HCC apărut pe fondul cirozei hepatice îndeplinesc aceste criterii. în aceste cazuri, rezecția hepatică constituie prima linie terapeutică și se asociază cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 70%. La acești candidați ideali, selecția pentru rezecție sau transplant hepatic este dificilă

Tabelul XI. Terapia HCC în raport cu stadiul tumorii
După Scheurlen M et al, 2004

Stadiu	Caracterizare	Scopul terapiei	Tratament
Precoce	Nodul unic < 5 cm *sau* < 3 noduli, < 3 cm fiecare *(BCLC A, Okuda 1-2, UICC I-IIIA, (IVA))*	Curativ	Rezecție/Transplant/Ablație locală (în funcție de criteriile tehnice și funcționale de rezecabilitate)
Intermediar	3 noduli *sau* minimum un nodul > 5 cm *(BCLC B, Okuda 1-2, UICC IVA)*	Paliativ	Terapie locală: chemoembolizare transarterială (TACE), ablație prin radiofrecvență (RFA), termoterapie laser (LITT), injecție etanol percutanată (PEI)
Avansat	Invazie vasculară majoră, diseminare extrahepatică *(BCLC C, Okuda 1-2, UICC IIIB, IVA, IVB)*	Paliativ	Terapie locală: TACE, RFA, LITT, PEI, studii experimentale chimioterapie sistemică
Terminal	Status de performanță sever redus, ciroză Child C, stadiu tumoral avansat *(BCLC D, Okuda 3, UICC neclasificabil)*	Paliativ	Tratament simptomatic

și trebuie să ia în considerare resursele existente (experiența locală, disponibilitățile tehnice, existența grefei). Prognosticul este mai puțin favorabil în cazul pacienților cu hipertensiune portală relevantă (BCLC A2; supraviețuire la 5 ani ~ 50%) sau cu hipertensiune portală și valori crescute ale bilirubinei (BCLC A3; supraviețuire la 5 ani ~25%). Mortalitatea asociată cu rezecția hepatică pentru HCC la pacienții cu ciroză hepatică variază între 5% și 20%. Principala problemă a rezecției hepatice comparativ cu transplantul este rata crescută a recidivelor ce atinge 50% la 3 ani și 70% la 5 ani. Factorii asociați cu recidiva tumorală sunt

Figura 8. Piesă de rezecție hepatică: carcinom hepatocelular la un pacient fără ciroză hepatică
(colecția Prof. Dr. Irinel Popescu)

Figura 9. Piesă de rezecție hepatică: carcinom hepatocelular la un pacient cu ciroză hepatică
(colecția Prof. Dr. Irinel Popescu)

microinvazia vasculară, prezența micronodulilor sateliți și gradul redus de diferențiere.

Transplantul hepatic este cea mai eficientă procedură de tratament a HCC deoarece prezintă avantajul îndepărtării tumorii împreună cu ficatul cirotic, cu potențial premalign. Candidații ideali pentru transplant sunt pacienții cu un singur nodul, având sub 5 cm diametru sau cel mult 3 noduli având cel mult 3 cm fiecare, fără invazie vasculară sau diseminare extrahepatică (criteriile Milano). Aplicarea acestor criterii determină o supraviețuire la 5 ani de 60-70%, cu o mortalitate postoperatorie de 3% și o rată a recidivelor de 15%. Pentru pacienții cu ciroză hepatică decompensată (Child B și C) și HCC multinodular (<3 noduli, <3 cm) în stadiile UICC I și II, transplantul hepatic reprezintă prima linie terapeutică. O problemă importantă a pacienților cu ciroză hepatică decompensată și HCC grefat, este durata de așteptare pe lista de transplant hepatic, interval în care afecțiunea malignă poate progresa, nemaiîndeplinind criteriile de eligibilitate. Pentru a contracara această problemă, la pacienții cu HCC dezvoltat în evoluția cirozei hepatice au fost promovate o atitudini menite să scurteze durata de așteptare sau să mențină criteriile de eligibili-

tate: 1) amendarea scorului de includere pe lista de așteptare - Model for End-Stage Liver Disease (MELD): pacienții cu nodul unic primesc 20 de puncte, iar pacienții cu 2 sau 3 noduli - 24 de puncte; 2) transplantul de la donator viu; 3) menținerea criteriilor de eligibilitate prin chemoembolizare și radiofrecvență.

Injectarea percutanată de etanol (PEI) este o modalitate terapeutică bine tolerată, cu eficiență remarcabilă în tumorile mici solitare. Răspunsul complet este întâlnit la 100% din pacienții cu leziuni sub 2 cm, 80% din pacienții cu noduli HCC sub 3 cm și 50% din pacienții cu leziuni cuprinse între 3 și 5 cm. Supraviețuirea la 5 ani este de 40-60%, în funcție de clasa Child, iar recidiva tumorală apare la 50% din pacienți la 3 ani și 70% la 5 ani, date similare celor post-rezecție. De aceea, PEI reprezintă principala alternativă terapeutică pentru pacienții non-rezecabili, non-transplantabili, cu tumori mici (sub 5 cm), multiple (sub 3 noduli) și recidive tumorale. Este contraindicată în cazul pacienților cu ciroză hepatică decompensată, cu tulburări severe de coagulare sau ascită, precum și în cazul tumorilor subcapsulare, îndeosebi la nivelul domului hepatic. Eșecul PEI se datorează plasării inadecvate a acului la nivelul tumorii, cu alcoolizarea incompletă a acesteia, sau prezenței septurilor intratumorale. în prezent, PEI este considerată metoda percutanată standard pentru distrucția tumorală locală. Alte metode ablative termale ca radiofrecvența (RFA), ablația cu microunde (MWCT), crioterapia sau laserterapia sunt metode mai scumpe, ale căror costuri și eficiență pe termen lung comparativ cu PEI necesită evaluare în cadrul unor studii randomizate. Dintre aceste metode, RFA reprezintă o alternativă promițătoare în termenii eficienței, deși este grevată de o rată mai mare de reacții adverse și de o aplicabilitate limitată.

Tratamentul paliativ al HCC

Embolizarea (TAE) este metoda cea mai larg utilizată pentru tratamentul HCC non-rezecabil. Obstrucția arterei hepatice determină necroza HCC - tumoră intens vascularizată. Agenții embolizanți

(de regulă, gelatina) se administrează împreună cu chimioterapia selectivă intraarterială mixată cu lipiodol - chemoembolizare (TACE). Doxorubicina, cisplatinul și mitomicina reprezintă cei mai utilizați agenți chimioterapici antitumorali. TAE se asociază cu un răspuns parțial la 15-55% dintre pacienți și încetinește semnificativ ritmul de progresie tumorală, fiind metoda preferată pentru pacienții aflați pe lista de așteptare pentru transplantul hepatic. Rata de supraviețuire la 2 ani a pacienților tratați prin TACE într-o metaanaliză recentă este de 41% comparativ cu 27% în cazul pacienților netratați. Selecția pacienților destinați TACE este o problemă importantă. TACE cu doxorubicină (3-4 sesiuni/an) este recomandată pacienților non-eligibili pentru tratamentul chirurgical, cu funcție hepatică conservată, HCC multinodular asimptomatic, fără invazie vasculară sau diseminare extrahepatică. Pacienții cu ciroză hepatică decompensată (clasele Child B și C), insuficiență hepatică sau tromboză de venă portă trebuie excluși datorită riscului ischemiei hepatice.

Rezultatele chimioterapiei sistemice pentru HCC sunt slabe. HCC este chimiorezistent la agenții terapeutici actualmente disponibili. Rate reduse de răspuns terapeutic (~15%) au fost asociate cu administrarea de doxorubicină, 5-FU, mitoxantrone, cisplatin, mitomicină și gemcitabină. Nici un agent și nici o combinație terapeutică nu și-a dovedit eficiența cu privire la creșterea supraviețuirii în terapia adjuvantă, neoadjuvantă sau paliativă. Ca urmare, în momentul actual chimioterapia sistemică nu își găsește locul în tratamentul cancerului hepatic, exceptând pacienții incluși în studii clinice.

Abordarea multimodală a HCC a fost amplu studiată cu scopul reducerii ratei recidivelor după terapia curativă (rezecție, transplant și, probabil, PEI).

Concluzii

HCC este una dintre cele mai frecvente tumori maligne, cu aproximativ 1 milion de cazuri noi anual și o incidență în creștere în

întreaga lume. Reprezintă cea de a 5-a cauză de cancer și cea de a doua localizare digestivă, după cancerul gastric. Ciroza hepatică secundară infecțiilor cu virusurile hepatitice, consumului cronic de alcool și hemocromatozei ereditare reprezintă cei mai importanți factori de risc.

Deoarece majoritatea HCC se dezvoltă pe fondul afecțiunilor cronice hepatice (frecvent, ciroză hepatică), tabloul clinic este dominat de manifestările acestora. Semnele asociate HCC precoce sunt adeseori ignorate, prezența acestuia fiind detectată doar în prezența simptomelor asociate cu progresia tumorală: icter, hepatomegalie tumorală, scădere ponderală/denutriție.

Diagnosticul HCC este fundamentat pe criterii citologice/histologice obținute prin biopsie ghidată imagistic sau pe combinația unor criterii imagistice (prezența unei leziuni focale intrahepatice >2 cm hipervascularizată în faza arterială) și biologice (AFP > 400 ng/ml), în prezența cirozei hepatice. Procedurile imagistice utilizate în scopul diagnosticului sunt ecografia convențională/cu contrast, CT trifazică spirală cu contrast și RMN cu contrast.

Sistemele de stadializare care iau în considerare statusul de performanță și starea funcțională a ficatului (clasificarea Okuda, BCLC, CLIP) sunt recomandate în practică deoarece permit definirea unor grupe de pacienți ce beneficiază de modalități terapeutice distincte: rezecție/transplant, distrucție tumorală locală, tratament chimioterapic experimental sau tratament paliativ.

În momentul actual, screeningul HCC se realizează prin determinarea AFP și ecografie hepatică la 6 luni interval în cazul pacienților cu ciroză hepatică ce beneficiază de terapie curativă (Child-Pugh A și Child-Pugh B fără contraindicații sau condiții asociate ce împiedică intervenția terapeutică curativă).

Dintre modalitățile terapeutice destinate HCC numai rezecția și transplantul hepatic au potențial curativ cert. Ele se asociază cu o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 70% în cazuri bine selecționate, rezecția hepatică fiind grevată însă de un număr mult mai mare de recidive. PEI este o modalitate terapeutică standard de

distrucție tumorală locală, având eficiență remarcabilă în tumorile mici solitare, alternativele fiind reprezentate de metodele ablative termale (RFA, MWCT, crioterapia, laserterapia). TAE și TACE reprezintă cea mai bună alternativă terapeutică în cazul HCC non-rezecabil; este recomandată pacienților non-eligibili pentru tratamentul chirurgical, cu funcție hepatică conservată, HCC multinodular asimptomatic, fără invazie vasculară sau diseminare extrahepatică. în momentul actual, chimio-radioterapia sistemică nu este recomandată pentru tratamentul HCC, exceptând pacienții incluși în studii clinice. Abordarea multimodală a HCC este destinată reducerii ratei recidivelor după terapia curativă (rezecție/transplant).

Bibliografie selectivă

1. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chein CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan. Lancet 1981; ii: 1129-1133
2. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. J Hepatol 2001; 35: 421-430
3. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. N Engl J Med 1997; 336: 1855-1859
4. Chang MH, Shau WY, Chen CJ, et al. The Taiwan Childhood Hepatoma Study Group: hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. JAMA 2000; 284: 3040-3042
5. Child CG III, Turcotte JG. Surgery in portal hypertension. In: Child CG III, ed. The Liver and Portal Hypertension. Philadelphia, WB Saunders, 1964: 50
6. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997; 112: 463-472
7. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in Western European patients with cirrhosis type B: the EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. Hepatology 1995; 21: 77-82
8. Gheorghe L, Popescu I, Iacob R, Iacob S, Gheorghe C. Predictors of

death on the waiting list for liver transplantation characterized by a long waiting time. Transplant Int 2005; 18: 572-576
9. Imai I, Kawata S, Tamura S, et al. Relataion of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Ann Intern Med 1998; 129: 94-99
10. Libbrecht L, Desmet V, Roskams T. Preneoplastic lesions in human hepatocarcinogenesis. Liver Int 2005; 25: 16-27
11. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999; 19: 329-338
12. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003; 362: 1907-1917
13. Majno P, Giostra E, Morel P, Hadengue A, Mentha G, for the Geneva Liver Cancer Study Group. Management of hepatocellular carcinoma in the waiting list before liver transplantation. J Hepatol 2005; 42: S134-S143
14. Nguyen MH, Keeffe EB. Treatment of hepatocellular cancer. In: Gastrointestinal Cancers. Rustgi AK, ed. Edinburgh: WB Saunders 2003: 605-622
15. Okuda K, Ohtuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: study of 850 patients. Cancer 1985; 56: 918-924
16. Popescu I, Ciurea S. Tumorile maligne primare ale ficatului. în: Chirurgia ficatului, Popescu I, ed. București: Editura Medicală Carol Davila, 2004: 387-410
17. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JJ, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60: 646-651
18. Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. Lancet 1999; 353: 1253-1257
19. Scheurlen M, Brambs H-J, Gassel H-J. Hepatocellular carcinoma. In: Gastrointestinal and Liver Tumors; Scheppach W, Bresalier RS, Tytgat GN, eds. Berlin: Springer 2004: 261-279
20. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. Hepatology 1998; 28: 751-757
21. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Hepatology 2000; 31: 840-846
22. U ICC TNM Classification of Malignant Tumours: Liver (ICD-O C22), 6th ed. Sobin LH, Wittekind Ch, eds. Denver: John Willey & Sons Inc., 6th ed, 2002: 81-86

CANCERUL PANCREATIC

I. EPIDEMIOLOGIE

Deoarece peste 90% din cancerele pancreatice sunt adenocarcinoame ductale, termenul de cancer pancreatic este utilizat, în mod generic, pentru a desemna această formă de cancer. Aproximativ 70% din adenocarcinoamele ductale pancreatice sunt localizate la nivel cefalic. Adenocarcinomul pancreatic reprezintă cea de a patra cauză de cancer la bărbați și cea de a cincea cauză la femei. Carcinomul cu punct de plecare acinar este rar întâlnit; apare îndeosebi la sexul feminin, la orice vârstă și este localizat îndeosebi la nivelul cozii de pancreas.

Incidența cancerului pancreatic se află în creștere în întreaga lume, cu valori medii de 8 și, respectiv, 13 cazuri/100 000 loc/an, pentru sexul feminin, respectiv masculin. Incidența variază în raport cu aria geografică, fiind maximă în America de Nord și Noua Zeelandă (maori), intermediară în Europa și Japonia și redusă în Africa și pe subcontinentul indian. Incidența cancerului de pancreas crește exponențial după vârsta de 50 ani, majoritatea cazurilor fiind diagnosticate între 65 și 80 de ani. În grupul de vârstă 50-65 de ani, incidența cancerului de pancreas este de 10/100 000 loc/an, în timp ce la peste 80 de ani, incidența se

dublează (20 cazuri/100 000 loc/an). În raport cu sexul, raportul este favorabil sexului masculin cu 1.5:1. 10-15% din cancerele de pancreas sunt descoperite la necropsie. Originea etnică influențează și ea incidența (crescută la populația maoră din Australia și Noua Zeelandă) și mortalitatea (mai mare la rasa neagră) prin cancer de pancreas.

Cancerul de pancreas este unul dintre cele mai letale cancere întâlnite în lume la acest început de secol 21. În ciuda progreselor înregistrate în ultimii 50 de ani, tratamentul convențional actual (chirurgie, radio- și chimioterapie) are un impact neglijabil asupra istoriei naturale a acestui neoplasm agresiv, majoritatea pacienților decedând în cel mult un an de la momentul diagnosticului. Cancerul de pancreas determină aproximativ 30 000 de decese anual în Statele Unite, 50 000 în Europa și 14 000 în Japonia, fiind unul din cancerele cu cea mai mare rată a mortalității și cea mai mică rată de supraviețuire (10-12% la un an și 3-5% la 5 ani). Rata redusă a supraviețuirii se datorează următorilor factori: 1) diagnosticul tardiv, de regulă în stadiul IV (52% din pacienți), numai 14% dintre pacienți având indicație de rezecție curativă; 2) stadializarea dificilă; 3) absența chimioterapiei neoadjuvante și paliative eficiente. Datorită ratei de supraviețuire de numai 5% la 5 ani, incidența și mortalitatea cancerului de pancreas sunt aproximativ identice. Deoarece tumorile mici (< 2 cm), fără metastaze ganglionare, rezecate curativ (R0), se asociază cu o rată de supraviețuire la 5 ani cuprinsă între 30% și 57%, identificarea pacienților cu risc crescut și diagnosticul precoce reprezintă cea mai eficientă modalitate de reducere a mortalității prin cancer de pancreas.

II. Factori de risc și afecțiuni cu risc crescut

Factorii de risc pentru cancerul pancreatic au fost examinați în numeroase studii (Tabelul I). Ei pot fi subclasificați în *factori de mediu* și *factori genetici* (istoricul familial de cancer, sindroame de cancer și afecțiuni ereditar metabolice asociate cu un risc crescut de cancer de pancreas), ce interacționează în carcinogeneza pancreatică.

Tabelul I. Factorii de risc asociați cu cancerul de pancreas
Adaptat după Reiser M et al 2003 și Li D et al, 2004

Factori demografici
Vârsta înaintată (cel mai important și bine documentat factor de risc)
Sexul (mai frecvent la sexul masculin)
Originea etnică (mortalitatea este mai mare la rasa neagră)
Factori de mediu și stil de viață (cresc riscul de 2-20 ori)
Fumatul
Consumul de alcool
Expunerea profesională la carcinogeni din mediu (amine aromatice, cadmiu etc)
Aportul redus de fructe și legume proaspete
Metode culinare (grătar, prăjit)
Condiții medicale
Diabetul zaharat
Pancreatita cronică
Gastrectomia
Istoricul familial (crește riscul de >50 de ori)
Două sau mai multe rude de gradul I afectate
Trei sau mai multe rude de gradul al II-lea afectate, una diagnosticată la <50 ani)
Sindroame de cancer (cresc riscul de 2-10 ori)
Cancerul colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC)
Polipoza adenomatoasă familială
Melanomul multiplu atipic familial
Cancerul de sân familial
Sindromul Peutz-Jeghers
Ataxia-telangiectazia
Afecțiuni ereditar-metabolice
Pancreatita ereditară (crește riscul de aproximativ 75 de ori)
Fibroza chistică

Factorii de mediu

Dintre factorii de mediu, rolul cel mai bine documentat în carcinogeneza pancreatică revine fumatului și consumului cronic de alcool. Fumatul este responsabil de 25-29% din incidența cancerului pancreatic pe glob (risc relativ cuprins între 1.6 și 5.4).

Expunerea profesională la aminele aromatice se asociază cu un risc crescut de cancer de pancreas. Asocierea fumatului cu expunerea la o varietate de amine aromatice (2-naftilamina, 4-amino-bifenil) determină aproximativ 30% din cancerele de pancreas. Asocierea dietei bogate în carne și pește cu riscul crescut de cancer pancreatic poate fi explicată, de asemenea, prin generarea aminelor heterociclice mutagene în procesul culinar. Riscul profesional se referă la lucrătorii din industria chimică, petrochimică, metalurgică, industria cauciucului și de prelucrare a pielii. Recent, s-a postulat că expunerea la cadmiu (metal non-esențial prezent în sol ca urmare a poluării industriale, ingerat odată cu peștele și vegetalele comestibile și acumulat în pancreas odată cu vârsta) se asociază cu un risc crescut de cancer pancreatic. Cadmiul contaminează, de asemenea, țigaretele, explicând nivelul crescut întâlnit în pancreasul fumătorilor. Incriminarea cadmiului în carcinogeneza pancreatică este rezultatul studiilor epidemiologice care au pus în evidență o asociere pozitivă între expunerea profesională sau alimentară la cadmiu și mortalitatea prin cancer de pancreas. Dieta bogată în fructe și legume proaspete este creditată cu rol protector în carcinogeneza pancreatică ca urmare a proprietăților antioxidante ce inhibă activitatea mutagenă a aminelor heterociclice. Cu toate acestea, studiile randomizate cu privire la efectul suplimentelor de α-tocoferol și ß-caroten administrate timp de 5-8 ani asupra incidenței cancerului de pancreas nu s-au soldat cu rezultate convingătoare. Rolul consumului de cafea ca factor de risc pentru cancerul de pancreas este controversat.

Condiții predispozante

Asocierea dintre diabetul zaharat și carcinomul de pancreas este bine documentată. Diabetul zaharat constituie atât o manifestare precoce a cancerului pancreatic, cât și un factor de risc predispozant. Riscul crescut este limitat la pacienții cu diabet zaharat non-insulinodependent. Hiperinsulinemia joacă un rol important în carcinogeneza pancreatică.

Studii recente au demonstrat o creștere semnificativă a riscului de cancer pancreatic la pacienții cu pancreatită cronică. 2-3% din pacienții cu pancreatită cronică etanolică dezvoltă cancer de pancreas într-un interval mediu de 10 ani. Pacienții cu pancreatită cronică au un risc de 16 ori mai mare de cancer de pancreas comparativ cu populația martor.

Factori genetici

Vârsta reprezintă cel mai puternic factor de risc pentru apariția cancerului de pancreas, determinând un risc de 20 de ori mai mare la persoanele peste 50 de ani comparativ cu vârstele mai tinere. Marea majoritate a cancerelor de pancreas (~90%), descrise ca "sporadice", nu apar pe fondul predispoziției genetice.

Istoricul familial este prezent în 5-8% din cazurile de cancer pancreatic. Cancerul de pancreas se caracterizează prin anomalii genetice multiple și complexe: activarea proto-oncogenelor, inactivarea genelor tumoral supresoare, alterarea expresiei factorilor de creștere și receptorilor acestora, activarea anormală a căii se semnalizare intracelulare, lipsa de răspuns la semnalele inhibitorii ale proliferării celulare, stimularea angiogenezei. Cele mai frecvente anomalii genetice asociate cu carcinogeneza pancreatică sunt reprezentate de activarea proto-oncogenei K-ras (90%) și inactivarea genelor tumoral supresoare p16 (95%), p53 (50-75%), DPC4 (55%) și BRCA2 (7-10%). Numeroase alte gene sunt implicate în carcinogeneza pancreatică, incluzând genele căii se semnalizare a transforming growth factor (TGFα și ß), genele familiei epidermal growth factor (EGF) și genele de reparare a erorilor apărute în cursul replicării (anti-mutatoare) (MMR). Mutațiile genetice asociate tumorigenezei pancreatice sunt nespecifice și apar tardiv în secvența carcinogenetică; genele responsabile de predispoziția ereditară și genele inițiatoare (precoce) rămân încă necunoscute. Numai o mică proporție din cancerele pancreatice familiale se asociază cu mutații interesând genele de susceptibilitate pentru sindroame genetice rare ca polipoza adenomatoasă familială, cancerul colorectal

ereditar non-polipozic (HNPCC), melanomul multiplu atipic familial, sindromul Peutz-Jeghers, cancerul familial de sân, fibroza chistică sau pancreatita ereditară. Toate aceste sindroame ereditare de cancer, cu excepția pancreatitei ereditare, nu sunt specific asociate cu cancerul pancreatic și determină o creșterea moderată a riscului relativ (de 2-10 ori).

Pancreatita cronică ereditară (familială) este o afecțiune autozomal dominantă cu penetranță incompletă cauzată de mutații ereditare interesând gena tripsionogenului cationic localizată pe cromozomul 7q35. Aceste mutații se soldează cu inactivarea deficitară a tripsinogenului și autodigestia glandei pancreatice. Riscul cumulativ de cancer pancreatic până la vârsta de 70 de ani este cuprins între 40% și 75%. Identificarea a două locusuri mutaționale în gena tripsinogenului a făcut posibilă testarea moleculară și consilierea genetică.

Mutații în gena reglatorului de conductanță transmembranară situată pe cromozomul 7q31 și asociată cu fibroza chistică (CFTR) determină pancreatită cronică chiar în absența afectării pulmonare; de aceea, pancreatita CFTR-asociată este considerată o formă monosimptomatică a fibrozei chistice.

Dezvoltarea cancerului de pancreas are loc prin intermediul unei leziuni premaligne, *displazia*, în mod asemănător cu secvența adenom-carcinom ce caracterizează carcinogeneza colorectală. În pancreatita cronică și în țesutul din vecinătatea carcinoamelor pancreatice au fost puse în evidență leziuni hiperplastice mucinoase sau papilare la nivelul cărora s-au identificat proliferări celulare clonale caracterizate prin polimorfism nuclear și hipercromazie, considerate rezultatul unor anomalii genetice precoce. Aceste leziuni au fost desemnate ca "neoplazii pancreatice intraepiteliale" (panIN), iar histogeneza lor corespunde modelului de progresie tumorală propus pentru cancerul de pancreas (Figura 1). Astfel, mutația K-ras reprezintă un eveniment genetic precoce (deși nespecific) în carcinogeneza pancreatică, delețiile cromozomiale 17p, 9p, 18q - evenimente intermediare, în timp ce pierderea ambelor alele sălbatice (inactivarea) ale genelor tumoral

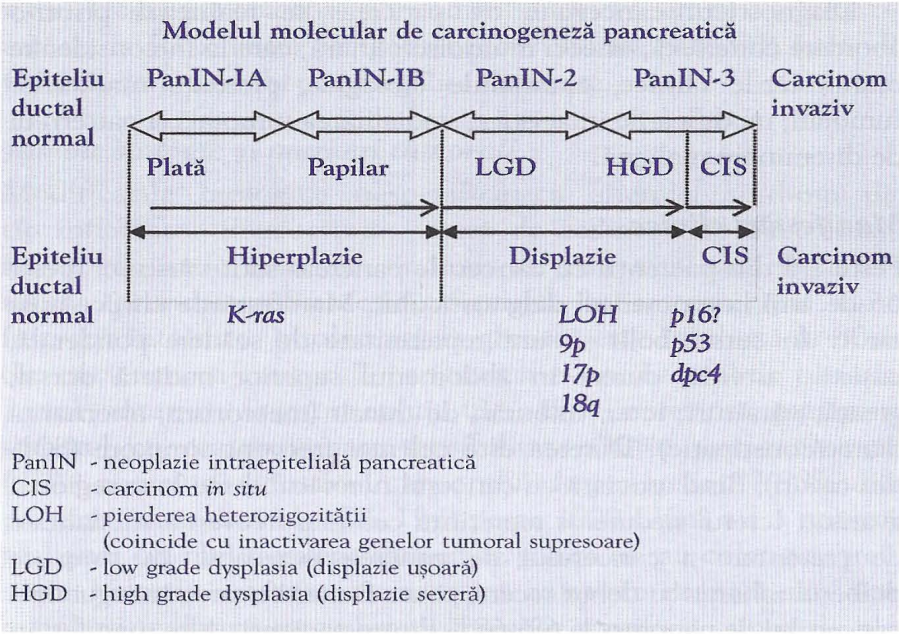


Figura 1. Diagramă reprezentând secvența de evenimente genetice implicate în carcinogeneza pancreatică și relația lor cu histogeneza leziunilor pancreatice

supresoare p53 și DPC4 sunt evenimente tardive ale secvenței neoplastice.

III. Metode și criterii de diagnostic

Pentru majoritatea pacienților, diagnosticul de cancer de pancreas coincide cu o speranță de viață măsurată în luni. Trei factori contribuie la această percepție: 1) caracterul agresiv al tumorii și diseminarea la distanță apărută precoce în istoria sa naturală; 2) morbiditatea crescută asociată cu progresia tumorală; 3) rezistența la majoritatea regimurilor terapeutice actualmente disponibile. De aceea, scopul aplicării metodologiei de diagnostic în cancerul de pancreas este detecția precoce a leziunii maligne în scopul aplicării tratamentului cu potențial curativ.

Diagnosticul cancerului de pancreas se realizează printr-o abordare complexă, uneori multidisciplinară, care ia în considerare manifestările clinice, anomaliile biologice, prezența markerilor tumorali, modificările imagistice, stadializarea tumorală și pattern-ul de diseminare malignă.

Manifestări clinice

Peste 1/3 din pacienții cu cancer de pancreas sunt vârstnici (peste 65 de ani) la momentul diagnosticului. Manifestările clinice apar tardiv în cursul bolii și sunt reprezentate de scădere ponderală, cașexie, astenie, durere în abdomenul superior iradiată dorsal, greață, vărsături, icter, tulburări de tranzit (meteorism, alternanță diaree/constipație). Durerea este cel mai frecvent simptom (80% din cazuri), fiind asociată cu cancerul nerezecabil sau loco-regional avansat. Icterul nedureros reprezintă cea mai frecventă modalitate de prezentare a cancerului de pancreas rezecabil, în timp ce diabetul zaharat cu debut recent poate fi manifestarea inaugurală a cancerului de pancreas la 6%-68% dintre pacienți. Alte manifestări clinice evocatoare sunt malabsorbția, senzația de plenitudine abdominală acompaniată de greață și vărsături. O manifestare mai puțin frecventă este obstrucția ductului pancreatic cu apariția unei pancreatite obstructive (durere, creșterea enzimelor pancreatice). De aceea, la pacienții fără factori de risc pentru pancreatită, neoplasmul pancreatic trebuie considerat o cauză potențială a acesteia.

În tumorile localizate la nivelul capului și corpului de pancreas, apariția manifestărilor clinice e precipitată de compresia structurilor din vecinătate (ductul biliar, plexul celiac și mezenteric, duoden, ductul pancreatic) și poate conduce la diagnostic mai devreme decât în tumorile caudale. Tumorile mici cefalice se pot prezenta exclusiv prin icter indolor deși, de cele mai multe ori, pacienții prezintă în antecedente o perioadă caracterizată prin durere în etajul abdominal superior și iradiere dorso-lombară.

În tumorile localizate la nivelul cozii, semnele și simptomele clinice sunt tardive, datorate prezenței tumorii (durere în cadranul stâng superior) sau, mai frecvent, metastazelor (ascită, dureri osoase,

icter). Examenul obiectiv al abdomenului relevă semne clinice evocatoare la 50% dintre pacienți: veziculă biliară palpabilă (semnul Courvoisier), icter, hepatomegalie, ascită etc.

Tablou biologic și markeri tumorali

Modificările biologice nespecifice ca anemie, sindrom de tip inflamator (leucocitoză, viteză de sedimentare accelerată, fibrinogen seric crescut), sindrom de colestază sau hepatocitoliză secundare obstrucției ductului biliar principal sunt frecvent întâlnite. Intoleranța la glucoză este întâlnită la 80% din pacienții cu cancer de pancreas într-un interval de până la 2 ani anterior diagnosticului. CA 19-9 reprezintă markerul tumoral cu cea mai mare sensibilitate (70%) și specificitate (87%) pentru diagnosticul cancerului de pancreas. 97-98% din pacienții cu valori ale CA 19-9 peste 1000 U/ml au o tumoră malignă, cel mai frecvent cancer de pancreas sau colangiocarcinom. Valorile crescute asociate cu colestaza cronică sau alte neoplazii (colangiocarcinomul), precum și valorile normale ale CA 19-9 în cancerul pancreatic precoce, fac ca acest marker (valoros pentru diagnostic) să fie inadecvat pentru screening. Antigenul carcinoembrionic (CEA) a fost, de asemenea, propus ca marker tumoral pentru cancerul de pancreas, dar atât sensibilitatea, cât și specificitatea acestuia au valoare limitată pentru diagnostic și screening. Polipeptidul amiloid insular (IAPP), asociat cu intoleranța la glucoză și inhibitorul tisular al metaloproteinazei tip I (TIMP) au fost propuse recent pentru creșterea acurateței screeningului.

Detecția markerilor genetici (mutația K-ras) în secreția duodenală, pancreatică sau în scaun sau a activității telomerazei în citologia ductală obținută prin periaj reprezintă o tehnică dificilă, ale cărei rezultate nu au fost confirmate în practică.

În concluzie, nici un marker tumoral nu este suficient de sensibil sau/și specific în momentul actual pentru a fi considerat eficient ca test de screening în cancerul pancreatic.

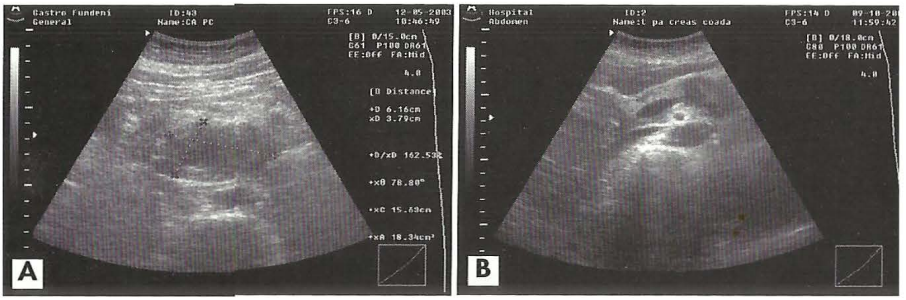


Figura 2A și B. Aspect ecografic de tumoră malignă localizată cefalic (2A) și caudal (2B) pancreatic

Explorări imagistice

Testele imagistice destinate diagnosticului cancerului de pancreas au înregistrat progrese remarcabile în ultimii ani. Ele sunt: ecografia abdominală convențională și ecoendoscopia (EUS), computer tomografia (CT) spirală, rezonanța magnetică nucleară (RMN), colangiografia RMN (MRCP) și arteriografia 3D RMN (MRA), colangiografia endoscopică retrogradă (ERCP), arterio-grafia convențională și tomografia cu emisie de pozitroni (PET).

Ecografia abdominală convențională este ieftină și larg disponibilă. Are o bună acuratețe în diagnosticul icterului obstructiv (modalitatea de prezentare a peste 50% din pacienți). Are o sensibilitate ce variază între 65-82% și o specificitate cuprinsă între 60% și 90%. Cancerul de pancreas se prezintă, în peste 90% din cazuri, ca o tumoră hipoecogenă, neomogenă, cu contur imprecis, ce depășește limitele glandei (Figura 2A și B). Ecografia abdominală convențională reprezintă investigația imagistică de prima linie pentru diagnosticul cancerului de pancreas, determinând metodologia de diagnostic și intervențiile terapeutice ulterioare (de exemplu, ERCP și protezarea căii biliare în icterul obstructiv).

Computer tomografia (CT) reprezintă cea mai importantă investigație imagistică destinată diagnosticului cancerului de pancreas. Sensibilitatea metodei este de 85%. CT permite cea mai bună vizualizare a tumorii și structurilor peripancreatice și

aduce toate informațiile necesare diagnosticului complet și stadializării (Figura 3A și B). Sensibilitatea pentru tumori mai mici de 3 cm este de 50%, dar atinge 67% pentru tumori mai mici de 15 mm cu ajutorul tehnologiei moderne (CT spiral cu utilizarea agenților de contrast).

Rezonanța magnetică nucleară include tehnica convențională, colangioRMN (MRCP) și angioRMN. MRCP este minim invazivă și reprezintă metoda optimă de investigare a sistemului biliar post-stenotic și a anastomozelor tip Billroth II.

Două indicații rămân actuale în ceea ce privește recomandarea *colangiopancreatografiei endoscopice retrograde* (ERCP) pentru diagnosticul tumorilor pancreatice. În primul rând, ERCP este metoda optimă de investigare a tumorilor ce interesează carrefour-ul hepato-bilio-pancreatic, dintre care 85% sunt pancreatice, 10% iau naștere în ductul biliar distal, iar 5% sunt tumori ampulare, periampulare sau duodenale. Carcinoamele ampulare și periampulare (Figura 4) pot fi vizualizate direct sau indirect (obstrucția malignă a căii biliare distale) și beneficiază de citologie prin periaj sau biopsie în cursul endoscopiei. Cea de a doua indicație a utilizării ERCP în algoritmul de diagnostic constă în decompresia endoscopică a arborelui biliar la pacienții cu icter obstructiv și tumori nerezecabile. Limita majoră a ERCP constă în dificultatea diagnosticului diferențial dintre pancreatita cronică și cancerul de pancreas, îndeosebi atunci când cele două afecțiuni se asociază.

Ecoendoscopia este considerată în momentul actual tehnica cu cea mai mare sensibilitate și specificitate pentru diagnosticul și stadializarea cancerului de pancreas. Ea are acuratețe superioară CT spiral pentru detecția tumorilor mici (sub 15 mm), prezentând avantajul diagnosticului citologic prin puncție aspirativă cu ac fin, fără riscul însămânțării tractului de puncție în tumorile cefalice (traiect limitat al acestuia, extraperitoneal, inclus ulterior în piesa de rezecție oncologică) și cu risc redus în tumorile corporeale și caudale (Figura 5A, B, C, D).

Explorarea CT și RMN cu acuratețe crescută pentru detecția invaziei vasculare, face ca *arteriografia convențională* să își piardă

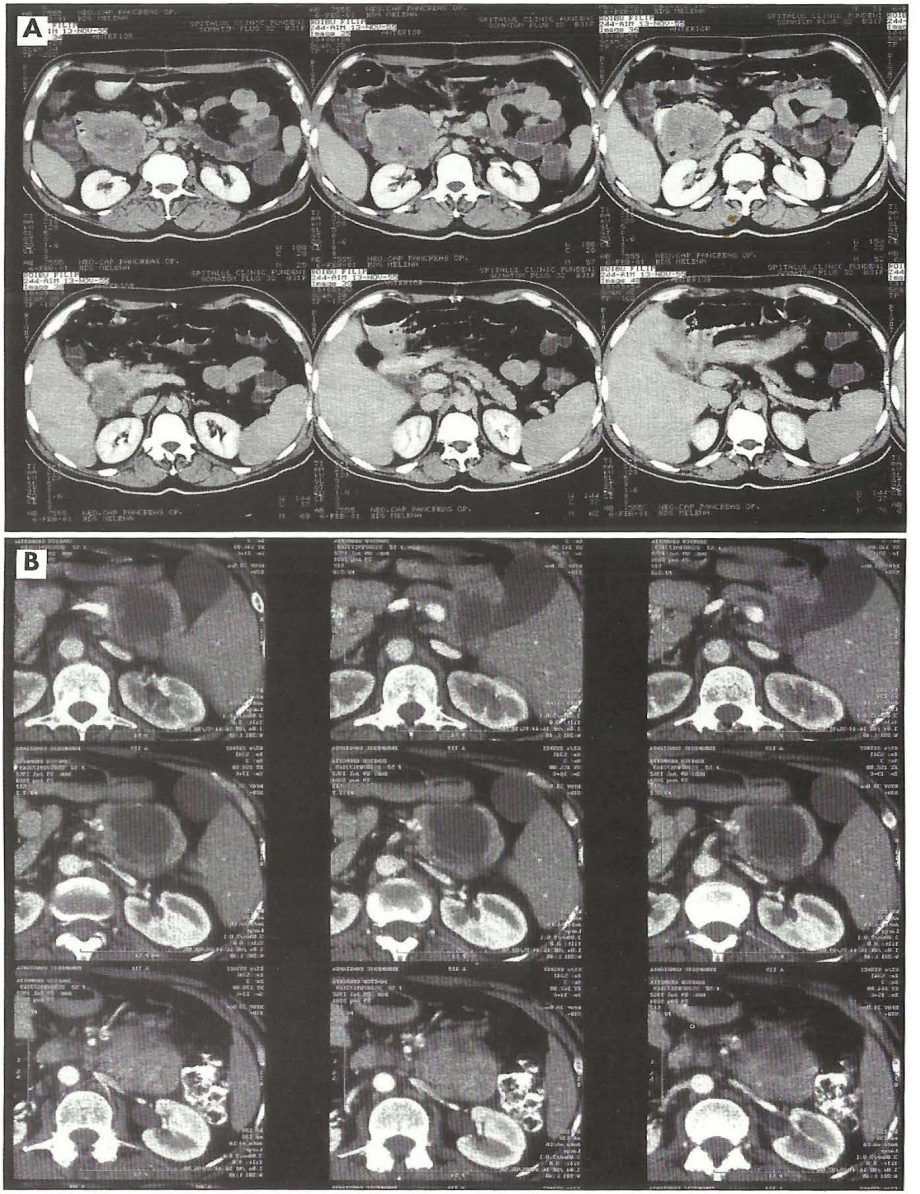
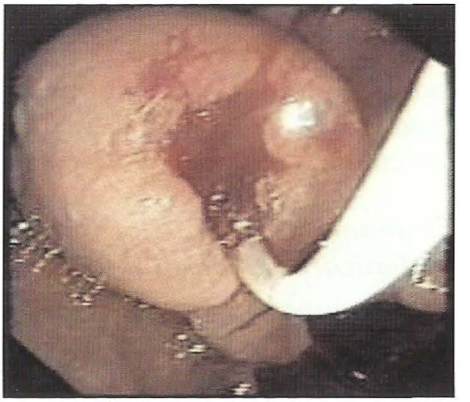


Figura 3A și B. Aspect CT de tumoră malignă rezecabilă localizată cefalic (3A) și caudal (3B) pancreatic
(colecția Prof. Dr. Ș. Georgescu)

Figura 4. Aspect duodenoscopic de tumoră ampulară



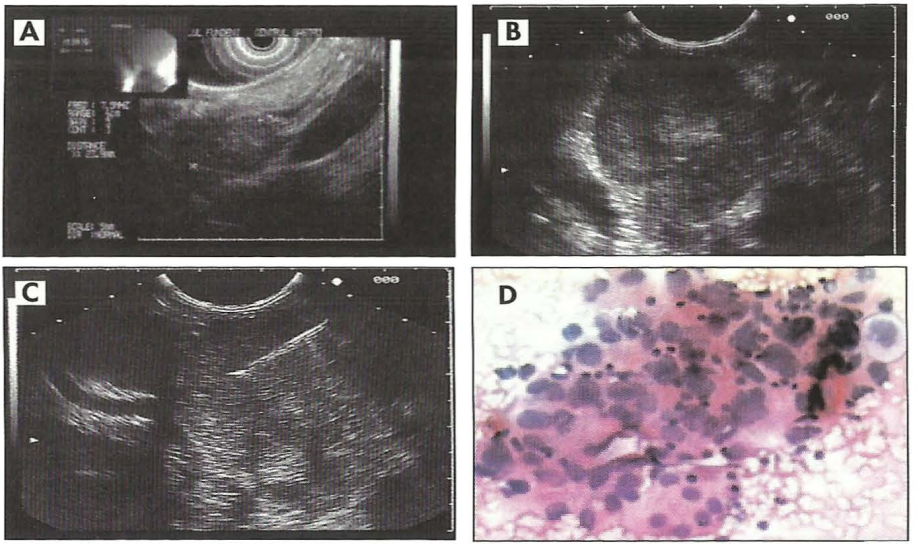


Figura 5 A, B, C, D. Aspect EUS de tumoră pancreatică vizualizată cu ecoendoscopul radial (5A) și linear (5B), în cursul punctiei aspirative cu ac fin EUS-ghidate (5C); celule maligne relevate de citologia aspirativă (5D)

utilitatea în algoritmul de diagnostic al cancerului de pancreas.

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) (vezi cancerul hepatic) are indicații limitate: detecția metastazelor hepatice și peritoneale și diagnosticul diferențial al leziunilor benigne pancreatice (pancreatita cronică) de cancerul de pancreas.

Eșalonarea explorărilor imagistice în scopul diagnosticului și stadializării cancerului de pancreas

Numărul mare, performanțele tehnnice și larga disponibilitate a metodelor imagistice de diagnostic fac ca principala problemă actuală să fie corecta utilizare a acestor tehnici atunci când este suspicionată o masă pancreatică.

Prima investigație amorsată de suspiciunea de cancer de pancreas este ecografia abdominală convențională, metodă cu o bună sensibilitate și specificitate, operator-dependentă (algorimul de diagnostic este prezentat în Figura 6). În cazul identificării unei leziuni local avansate și nerezecabile sau a metastazelor la distanță, la pacienții cu icter obstructiv este indicată efectuarea ERCP cu montarea unei proteze metalice expandabile (preferată protezelor din plastic datorită durabilității) pentru decompresia arborelui biliar și dispariția/ameliorarea icterului. ERCP cu protezare este controversată pentru managementul icterului obstructiv la pacienții cu leziuni potențial rezecabile.

Cea mai importantă procedură de diagnostic este CT spiral cu substanță de contrast sau angioRMN (Figura 6). La pacienții cu icter (indolor), CT este preferată ERCP ca metodă de diagnostic de primă linie deoarece vizualizarea CT a tumorilor mici poate fi compromisă prin modificările inflamatorii secundare cateterizării instrumentare a căii biliare și plasării unei proteze. AngioRMN are cea mai bună sensibilitate pentru detecția invaziei vasculare.

După identificarea masei tumorale pancreatice, diagnosticul histopatologic se realizează prin puncție aspirativă cu ac fin ghidată ecografic, CT sau EUS (Figura 6). Pentru pacienții cu potențial rezecabil, EUS este preferată deoarece permite vizualizarea masei tumorale pancreatice, aprecierea invaziei vasculare și diagnos-

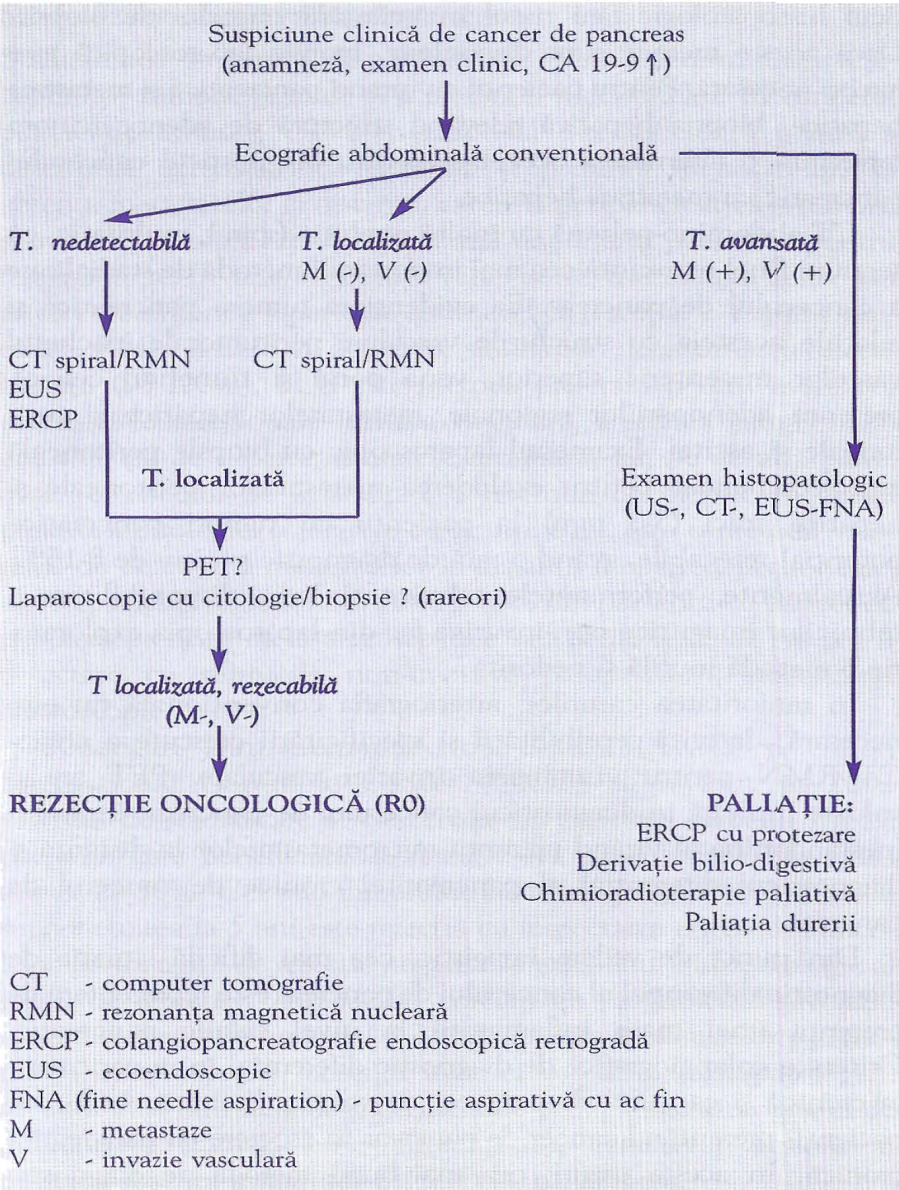


Figura 6. Algoritm de diagnostic si management în cancerul de pancreas
modificat dupa Reiser M 2003 si Beger HG 2004

ticul histopatologic fără riscul însămânțării tractului de biopsie. Dacă aceste metode sunt disponibile, biopsia laparoscopică este rareori necesară. Pentru pacienții cu tumori pancreatice și metastaze hepatice, biopsia hepatică relevând structură de adenocarcinom reprezintă o alternativă acceptată pentru diagnosticul cancerului pancreatic cu metastaze hepatice.

CT abdomino-pelvină cu înaltă rezoluție (spiral, multifazic, cu secțiuni fine) reprezintă cea mai importantă metodă de stadializare a cancerului de pancreas. Ea evidențiază tumora pancreatică și relațiile acesteia cu structurile vasculare peritumorale (pachetul vascular mezenteric superior, vena portă și trunchiul celiac), prezența adenopatiilor regionale, metastazelor hepatice și peritoneale și ascitei. Examenul laparoscopic cu biopsie peritoneală este recomandat pentru excluderea metastazelor peritoneale și hepatice mici (5-8 mm) la pacienții cu tumori pancreatice potențial rezecabile, având o rată de diagnostic pozitiv de 8-15%. Actualmente, performanțele tehnice și larga disponibilitate a tehnicilor imagistice non-invazive fac din laparoscopia exploratorie o metodă inutilă și nedorită.

În majoritatea cazurilor, arteriografia convențională nu este necesară, datorită sensibilității și specificității crescute a angio-CT/-RMN pentru vizualizarea invaziei vasculare. PET are o valoare limitată în diagnosticul cancerului de pancreas, indicația (nestandardizată) vizând prezența micrometastazelor la distanță și diagnosticul diferențial al pancreatitei cronice de cancerul de pancreas.

Din punct de vedere imagistic, cea mai dificilă situație de diagnostic diferențial al cancerului de pancreas este reprezentată de prezența unei mase inflamatorii la nivel cefalic pancreatic. Criteriile colangiografice de diagnostic diferențial între pancreatita cronică și cancerul de pancreas au valoare limitată, 4-6% din pacienții prezentând cancer de pancreas în asociere cu pancreatita cronică. În aceste cazuri, cea mai bună metodă de diagnostic pozitiv și diferențial este reprezentată de biopsia masei tumorale EUS- ghidată sau laparoscopică.

Stadializarea cancerului de pancreas

Stadializarea cancerului de pancreas are ca scop determinarea rezecabilității tumorii primare și a prezenței metastazelor. În cancerul pancreatic avansat, CT convențională este suficientă pentru a determina extensia loco-regională și prezența metastazelor. În absența metastazelor la distanță, extensia peripancreatică a tumorii și invazia vasculară reprezintă cei mai importanți parametri pentru rezecabilitate. Invazia/inglobarea venei porte, trunchiului celiac sau arterei mezenterice superioare contraindică rezecția. CT spiral multifazic, RMN și EUS au acurateţe similară în determinarea rezecabilității (95-100%). EUS este metoda preferată pentru evaluarea extensiei loco-regionale (invazia vasculară, afectarea ganglionară) datorită, pe de o parte, acurateței evaluării, iar, pe de altă parte, absenței riscului de însămânțare a tractului de biopsie în cursul prelevării cirologiei aspirative cu ac fin. PET este o metodă valoroasă de detecție a metastazelor la distanță (hepatice, peritoneale, etc) la pacienți selecționați. Peste 5-10% din pacienții cu cancer de pancreas prezintă metastaze hepatice sau peritoneale ce nu pot fi detectate cu tehnicile non-invazive preoperatotii, necesitând laparoscopie.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) și Union International Contre le Cancer (UICC) au revizuit în 2002 sistemul de stadializare al cancerului de pancreas (Tabelul II). La pacienții care beneficiază de rezecție R0, supraviețuirea la 5 ani atinge 26-30%. Cel mai important factor de prognostic corelat cu supraviețuirea la 5 ani este rezecția cu respectarea criteriului oncologic R0 (margini de rezecție negative la examenul histopatologic al piesei de rezecție). Alți factori corelați cu prognosticul favorabil sunt: dimensiunile tumorii (< 2 cm), absența metastazelor ganglionare (histopatologic), absența invaziei vasculare (histopatologic), absența infiltrării neurale și perineurale extrapancreatice, gradul de diferențiere (tumori bine diferențiate), caracterul diploid al tumorii, absența mutațiilor p53, DPC4, p21 și K-ras.

Tabelul II. Stadializarea TNM a cancerului pancreatic 2002

Tumora primitivă(T)	Adenopatii regionale (N) *	Metastaze la distanţă(M)	Stadiu
T_x Tumora primară nu poate fi evaluată	N_x Ganglionii regionali nu pot fi evaluaţi	M_x Prezenţa metastazelor la distanţă nu poate fi evaluată	**Stadiul 0: $T_{is}N_0M_0$**
T_0 Nu există evidenţa tumorii primare	N_0 Fără metastaze ganglionare regionale	M_0 Fără metastaze la distanţă	**Stadiul IA: T1N0M0**
Tis Carcinom in situ	N_1 Prezenţa metastazelor în ganglionii regionali*	M_1 Prezenţa metastazelor la distanţă	**Stadiul IB: T2N0M0**
T_1 Tumoră limitată la pancreas, ≤2 cm	Limfogalionii regionali sunt:		**Stadiul IIA: $T_3N_0M_0$**
T_2 Tumoră limitată la pancreas, >2 cm	Superiori (localizaţi superior de capul şi corpul pancreasului)		**Stadiul IIB: T1-T3N1M0**
T3 Tumoră extinsă dincolo de pancreas, fără afectarea axului celiac sau arterei mezenterice superioare	Inferiori (localizaţi inferior de capul şi corpul pancreatic)		**Stadiul III: T4 oricareN M_0**
T_4 Tumora afectează trunchiul celiac sau artera mezenterică **superioară**	Anteriori: pancreatico-duodenali anteriori, pilorici (numai pentru tumorile capului pancreatic), mezenterici proximali		**Stadiul IV: Oricare T, oricare N, M_1**
	Posteriori: pancreatico-duodenali, la nivelul ductului biliar comun şi mezenteric proximal		
	Splenici: hilul splenic, coada de pancreas (numai pentru tumorile de corp şi coadă)		
	Celiac : numai pentru tumorile de cap pancreatic		

Pentru clasificarea pTNM a cancerului de pancreas este necesara examinarea a cel putin 10 limfoganglioni loco-regionali

IV. Screeningul cancerului pancreatic

Deoarece manifestările clinice sunt adeseori asociate cu prezenţa tumorilor avansate, în stadiu nerezecabil, diagnosticul precoce a cancerului de pancreas rămâne singura strategie eficientă pentru reducerea mortalităţii. Ideal, pacienţii cu factori de risc crescut (vezi Tabelul I) trebuie investigaţi periodic pentru detecţia cancerului de pancreas în stadii precoce, asimptomatice. Din păcate în momentul actual, nici un marker tumoral şi nici o metodă

imagistică (incluzând CA 19-9, CT spiral, EUS) nu sunt suficient de sensibile sau/și specifice pentru a putea fi utilizate ca test de screening în cancerul pancreatic. Deoarece nu există recomandări specifice în acest sens, la subiecții cu risc familial de cancer pancreatic pare prudentă inițierea screeningului cu 10 ani mai devreme decât vârsta la diagnostic a celui mai tânăr membru afectat și începând cu vârsta de 35 de ani în pancreatita ereditară. CT spiral, RMN și EUS asociate cu determinarea CA 19-9 au cea mai bună sensibilitate de detecție (Figura 7).

V. Principii terapeutice

Tratamentul cancerului de pancreas cuprinde 1) tratamentul tumorilor localizate, potențial rezecabile, 2) tratamentul tumorilor local avansate nerezecabile și 3) tratamentul cancerului de pancreas metastatic. Modalitățile terapeutice cuprind tratamentul chirurgical, chimio-radioterapia și tratamentul paliativ destinat icterului obstructiv și controlului durerii.

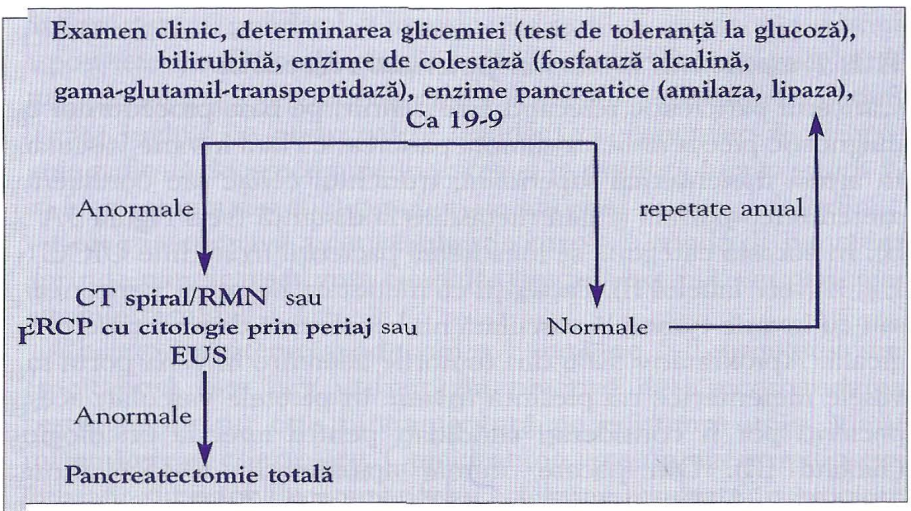


Figura 7. Algoritmul propus pentru screeningul subiectilor cu risc crescut de cancer de pancreas
După Reiser M et al, 2003

Tabelul III. Indicații și contraindicații ale rezecției cu potențial curativ în cancerul de pancreas
Modificat dupa Beger HG et al, 2004 si del Castillo C-F et al 1998

Indicații	UICC 0, IA, IB, IIA, IIB
Rezecția nu este exclusă:	Tumori < 6 cm Invazie ganglionară în câmpull de disecție Infiltrarea peretelui gastric, duodenal sau colonic Afectare vasculară limitată (tumoră aderentă la planul vascular, fără invazie parietală) Vârsta pacientului
Contraindicații	Metastaze hepatice Metastaze peritoneale Metastaze ganglionare la distanță Metastaze pleurale Infiltrarea mezenterului Afectarea circumferențială vasculară (trunchi celiac, artera hepatică, artera mezenterică superioară, confluența mezenterico-portală) Afecțiuni co-morbide severe
Factori biologici asociați cu o rată mare de complicații și prognostic nefast	Aneuploidie CA 19-9 >1000 U/ml Tumori de dimensiuni mari (>4 cm) Expresia markerilor moleculari pe suprafața tumorii (EGF-R, p53, K-ras)

V. 1. Tratamentul tumorilor potențial rezecabile

Cancerul pancreatic rezecabil este definit, pe baza procedurilor de diagnostic preoperator, ca tumora pancreatică fără invazie vasculară în artera mezenterică superioară, trunchiul celiac sau confluența mezenterico-portală și fără metastaze la distanță (vezi Figura 3A și B). În această categorie se încadrează pacienții în stadiile UICC 0, I, și II (vezi Tabelul II). Pacienții cu metastaze hepatice, peritoneale sau cu invazie tumorală vasculară nu beneficiază de rezecția chirurgicală. Aproximativ 50% din tumorile aderente la vena portă sau vasele mezenterice nu prezintă invazie în peretele vascular; acești pacienți pot fi considerați candidați pentru rezecția oncologică (Tabelul III). Din păcate, numai aproximativ 10-15% dintre pacienți sunt diagnosticați în stadii rezecabile. În cazurile corect stadializate, supraviețuirea la 5 ani este de 20%. Factorii de prognostic asociați cu rezecția sunt: marginile de rezecție (R0 vs R1),

invazia ganglionară (N0 vs N1) și dimensiunile tumorii.

În centrele cu experiență în chirurgia de rezecție pancreatică, rezecția oncologică se asociază cu morbiditate și mortalitate redusă (rata mortalității ~4%). Morbiditatea nelegată de caracterul malign al afecțiunii se datorează diabetului zaharat, angiocolitei și implicațiilor clinice ale reducerii secreției exocrine pancreatice. Pe termen lung, morbiditatea se asociază cu recidiva tumorală locală sau la distanță.

În cazul tumorilor cefalice, procedura Whipple este considerată modalitatea standard de rezecție. Ea include rezecția capului pancreatic extinsă variabil la istm și corp, disecția limfoganglionilor regionali peripancreatici, mezenterici superiori și hepatoduodenali, rezecția arborelui biliar extrahepatic, colecistectomia, rezecția gastrică distală (1/3 distală), rezecția duodenului, unghiului duodenojejunal și a aproximativ 10 cm de jejun proximal. Actualmente, în numeroase centre europene și americane cu experiență în chirurgia pancreatică este preferată rezecția Whipple cu conservarea pilorului. Această procedură nu diferă de cea clasică în privința radicalității oncologice, dar este considerată superioară în ceea ce privește câștigul ponderal și menținerea stării de nutriție în primul an post-rezecție. Disecția ganglionară extinsă (incluzând ganglionii situați de-a lungul arterei hepatice și inter-aorto-cavi infrahepatici) nu este inclusă în protocoalele standard de pancreato-duodenectomie radicală deoarece superioritatea ei în privința supraviețuirii la 3 și 5 ani asupra disecției ganglionare standard nu a fost dovedită.

Rezecția curativă a cancerului de corp sau coadă de pancreas cuprinde pancreatectomia caudală, caudală extinsă sau pancreatectomie totală.

Chimio-radioterapia adjuvantă bazată pe 5-fluorouracil sau gemcitabină este larg utilizată în practică deși recomandarea acestui regim nu este fundamentată pe existența unor studii randomizate și controlate. Gemcitabina este un agent radiosensibilizant superior fluorouracilului, cu bune rezultate în asociere cu radioterapia preoperatorie în cancerul de pancreas local avansat, dar utilizarea ei ca tratament adjuvant sau neoadjuvant

în cancerul de pancreas rezecabil este, în momentul de față, în curs de evaluare în trialuri randomizate și controlate.

V. 2. Tratamentul cancerului de pancreas local avansat nerezecabil

Cancerul de pancreas local avansat și nerezecabil este definit ca tumora care înglobează structurile vasculare ca artera mezenterică superioară, trunchiul celiac sau confluentul mezenterico-port (UICC III) (Figura 8A și B). Sunt considerate, de asemenea, nerezecabile tumorile de pancreas asociate cu metastaze ganglionare voluminoase peripancreatice. În ambele situații trebuie exclusă existența metastazelor la distanță (hepatice, peritoneale, pleuro-pulmonare, osoase).

În momentul actual, tratamentul stadard al cancerului de pancreas local avansat, nerezecabil, constă în radio-chimioterapie cu 5-fluorouracil. Acest regim terapeutic se asociază cu dublarea ratei de supraviețuire comparativ cu radioterapia singulară (42-44 de săptămâni vs 23 de săptămâni), iar prin asocierea radioterapiei asigură o paliația durerii asociate tumorilor local avansate la 50-85% dintre pacienți. Chimio-radioterapia trebuie considerată doar în cazul pacienților cu un status de performanță adecvat. În ciuda paliației eficiente a durerii și creșterii ratei de supraviețuire, acest regim este departe de a controla evoluția cancerului de pancreas local avansat, majoritatea pacienților dezvoltând în cursul tratamentului semne de progresie tumorală (recidiva durerii, semne de obstrucție biliară sau digestivă) sau boală metastatică.

Gemcitabina a fost relativ recent introdusă în protocoalele de tratament paliativ al cancerului de pancreas local avansat, fiind asociată cu o rată de supraviețuire de 15% la 1 an și o supraviețuire medie de 6.6 luni pentru pacienții în stadiul UICC III.

Pacienții din această categorie reprezintă o populație atractivă pentru studiul altor agenți terapeutici destinați prelungirii supraviețuirii și întârzierii apariției metastezelor la distanță.

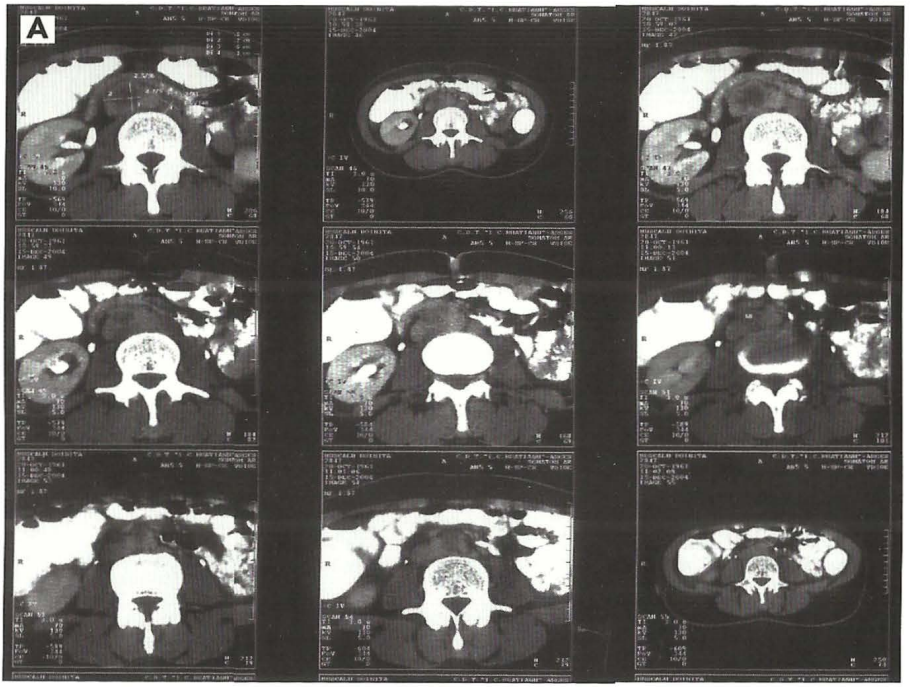


Figura 8A şi B Aspect CT de tumoră malignă nerezecabilă prin invazia corpului vertebral (6A) şi invazie vasculară (6B) *(colecţia Prof. Dr. Ş. Georgescu)*

V. 3. Tratamentul cancerului de pancreas metastatic

Cancerul pancreatic metastatic este o afecţiune terminală progresivă, caracterizată prin durere, astenie, anorexie şi caşexie. Variate şi numeroase complicaţii afectează starea clinică a acestor pacienţi: durerea, complicaţiile tromboembolice, obstrucţia digestivă şi biliară, carcinomatoza peritoneală cu ascită refractară şi tulburări de motilitate intestinală.

Recomandarea chimioterapiei paliative în cancerul de pancreas metastatic trebuie să țină cont de statusul de performanță al pacienților și de gradul diseminării la distanță. Gemcitabina (analog de deoxicitidină care, fosforilat, este incorporat în lanțul ADN în cursul sintezei determinând oprirea prematură a acesteia) reprezintă, în momentul actual, standardul chimioterapic pentru pacienții cu cancer de pancreas metastatic. Utilizarea monochimioterapiei se asociază însă cu rezultate modeste (supraviețuire medie de 5.6 luni pentru gemcitabină și 4.4 luni pentru 5-fluorouracil). Administrarea săptămânală de gemcitabină determină un avantaj în supraviețuire de comparativ cu 5-fluorouracilul (18% vs 2%). Gemcitabina determină, de asemenea, ameliorarea semnificativă a durerii, statusului de performanță și greutății comparativ cu 5-fluorouracilul și poate fi utilizată ca regim de linia a doua la pacienții cu progresia afecțiunii în cursul chimioterapiei cu 5-fluorouracil.

V. 4. Tratamentul paliativ și controlul durerii

Obiectivele tratamentului paliativ în cancerul de pancreas sunt tratamentul durerii, prevenirea/tratamentul obstrucției biliare și digestive, prevenirea spitalizării prelungite și ameliorarea calității vieții prin eliminarea unor simptome invalidante ca durerea, pruritul sau vărsăturile.

La pacienții fără metastaze hepatice, tratamentul chirurgical paliativ recomandat constă în combinația gastro-jejunoasastomozei cu o derivație biliară (derivație bilio-digestivă). Derivația biliară chirurgicală este indicată în cazul pacienților cu angiocolită recurentă secundară plasării de proteză biliară, având o speranță de supraviețuire de minimum 6-12 luni. Gastro-jejunoanastomoza este indicată la pacienții cu manifestări de obstrucție digestivă ca urmare a creșterii volumului tumoral cu compresie gastrică/duodenală. Tehnica laparoscopică face posibilă practicarea derivației bilio-digestive cu o rată redusă de morbiditate și mortalitate.

Pacienții cu cancer de pancreas avansat, cu o speranță de supraviețuire mai mică de 3 luni, nu sunt candidați pentru

Tabelul IV. Posibile "ţinte" moleculare ale tratamentului cancerului pancreatic
După Li D et al, 2004

« Ţinta »	Acţiune/Rol	Medicament experimental
Receptorul pentru factorul de creştere epidermic (EGF-R)	Rol în transducţia de semnal şi proliferarea celulară Rol în angiogeneză Radioprotecţie?	Anticorpi monoclonali c225 Inhibitori de tirozin-kinază : ZD 1839, OSI-774
HER2/neu	Rol în transducţia de semnal şi proliferarea celulară	Anticorpi monoclonali : transtuzumab
Factor de creştere vasculo-endotelial	Angiogeneză	Anticorpi monoclonali : bevacizumab Inhibitori ai receptorului pentru tirozin-kinază: SU5416, SU6668
Oncogena K-ras	Rol în transducţia de semnal şi proliferarea celulară	Inhibitorii farnesyl-transferazei şi nucleotide antisens
Cox-2	Sinteza de prostaglandine	Celecoxib, rofecoxib
Metaloproteinaze ale matricii intercelulare	Invazia tumorală	Inhibitori ai metaloproteinazelor: marimastat

intervenţia chirurgicală paliativă. În cazul acestor pacienţi, decompresia arborelui biliar se realizează prin ERCP cu plasarea unei proteze biliare. Protezele de plastic au avantajul costului redus şi facilităţii cu care pot fi înlocuite în caz de obstruare (la 3-6 luni) şi dezavantajul angiocolitelor recurente/sepsisului; protezele metalice expandabile sunt scumpe, nu pot fi înlocuite, ocluzia lor producându-se la 6-12 luni ca urmare a proliferării tumorale în interiorul sau în jurul protezei.

Durerea severă, persistentă, poate beneficia de neuroliza plexului celiac sub control CT sau EUS sau de splanhnicectomie toracoscopică.

V. 5. Perspective terapeutice

Biologia moleculară a cancerului de pancreas oferă perspective

Concluzii

Adenocarcinomul pancreatic (peste 90% din totalitatea can cerelor pancreatice) reprezintă cea de a patra, respectiv a cince cauză de cancer la bărbați, respectiv femei, iar incidența sa s află în creștere în întreaga lume. Cu o rată de supraviețuire d 4% la 5 ani, cancerul de pancreas este unul dintre cele ma letale cancere umane. Factorii predisponzanți cei mai bin documentați sunt *demografici*: vârsta (peste 65 de ani), sexu (raportul bărbați:femei 1.5:1), *de mediu*: fumatul, expunerea l amine aromatice, *afecțiuni predispozante*: diabet zaharat, pancreatit cronică și *genetici*: pancreatita ereditară, fibroza chistică, canceru colorectal ereditar nonpolipozic (HNPCC), polipoza adenoma toasă familială, sindromul Peutz-Jeghers, sindromul melanoa melor multiple familiale, cancerul de sân familial. Manifestăril clinice (durere în abdomenul superior iradiată dorsal, icte vărsături, anorexie, cașexie, astenie) se asociază cu canceru loco-regional avansat, nerezecabil. Icterul indolor reprezintă ce mai frecventă modalitate de prezentare a cancerului cefali rezecabil, în timp ce diabetul zaharat cu debut recent poate f manifestarea inaugurală a cancerului de coadă de pancreas. CA 19-9 reprezintă markerul biologic cu cea mai mare sensibilitat și specificitate pentru diagnostic. Investigațiile imagistice c cea mai bună acuratețe pentru diagnosticul extensiei tumorale invaziei vasculare și metastazelor la distanță sunt CT sau RMN cu substanță de contrast. După identificarea masei tumorale diagnosticul histopatologic se realizează prin puncție aspirativ cu ac fin ghidată ecografic, CT sau EUS. În tumorile loca avansate sau metastazate este indicată efectuarea ERCP cu pro tezare pentru decompresia arborelui biliar. În momentul actual nici un marker tumoral și nici o metodă imagistică nu sunt sufi cient de sensibile sau/și specifice pentru a putea fi utilizate c test de screening în cancerul pancreatic. Tratamentul cancerulu de pancreas cuprinde 1) tratamentul tumorilor rezecabile (stadiil UICC 0, I, II) prin duodenopancreatectomie cefalică (procedur Whipple clasică sau, preferabil, cu conservarea pilorului) în

cancerul cefalic și pancreatectomie distală în tumorile caudale 2) tratamentul tumorilor local avansate nerezecabile (chimio-radioterapie cu gemcitabină sau 5-fluorouracil), 3) tratamentul cancerului de pancreas metastatic (monochimioterapie cu gemcitabină) și tratamentul paliativ și destinat controlului durerii (derivația chirurgicală bilio-digestivă, protezarea biliară endoscopică, neuroliza percutanată a plexului celiac, splanhnicectomia toracoscopică).

terapeutice noi într-o afecțiune cu potențial terapeutic încă iluzoriu. Elucidarea anomaliilor moleculare asociate cu proliferarea tumorală, angiogeneza tumorală, invazivitatea și metastazarea deschide tot atâtea perspective terapeutice specifice pentru controlul carcinogenezei pancreatice (Tabelul IV). Numeroase studii ce exploatează aceste ținte terapeutice se află în momentul actual în curs de desfășurare.

Bibliografie selectivă

1. Ahlgren JD. Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer. Semin Oncol 1996; 23: 241-250
2. Beger HG, Siech M. Neoplastic lesions of the pancreas. In: Gastrointestinal and Liver Tumors; Scheppach W, Bresalier RS, Tytgat GN, eds. Berlin: Springer 2004: 181-192
3. Davids PH, Groen AK, Rauws EA, et al. Randomized trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. Lancet 1992; 340: 1488-1492
4. del Castillo CF, Warshaw AL. Pancreatic cancer: indications for resection. In: The Pancreas. Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, Carr-Locke DL, Neoptolemos JP, Rusell C, Sarr MG, eds. Oxford: Blackwell Science 1998: 1021-1027
5. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: a meta-analysis. JAMA 1995; 273: 1605-1609
6. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. JAMA 2000; 283: 2552-2558

7. Ghane P, Katscha A, Evans JD, Neoptolemos P. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2002; 9: 1-11
8. Gold EB, Goldin SB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. Surg Oncol Clin North Am 1998; 7: 67-91
9. Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lahman G. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. Ann Intern Med 2001; 134: 459-464
10. Gudjonsson B. Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the west Midlands: an epidemiological study. Br J Surg 1996; 83: 874-879
11. Ionescu M, Stroescu C, Ciurea S, Dragnea A, Dumitrascu T, Tanase AM, Popescu I. The value of resection in pancreatic cancer: the analysis of an experience of 180 patients in 10 years. Chirurgia 2004; 99: 211/220
12. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003. Cancer J Clin 2003; 53: 5-26
13. Jinga M, Gheorghe C, Dumitrescu M, Gheorghe L, Nicolaie T. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of pancreatic masses. Rom J Gastroenterol 2004; 13: 49-54
14. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. Lancet 2004; 363: 1049-1057
15. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, et al. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. Ann Surg 1995; 222: 638-645
16. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. N Engl J Med 1993; 328: 1433-1437
17. Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein JC, et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. Am J Surg 1999; 65: 618-624
18. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads plus 5-fluorouracil), and high dose radiation plus 5-fluorouracil. Cancer 1981; 48: 1705-1710
19. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotharapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2001; 358: 1576-1585
20. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA. ESPAC-1 trial of adjuvant therapy for resectable adenocarcinoma of the pancreas. Ann Surg 2002; 236: 694-696
21. Neoptolemos JP, Cunningham D, Friess H, et al.Adjuvant therapy in pancreatic cancer: historical and current perspectives. Ann Oncol 2003; 14: 675-692
22. Neoptolemos JP, Deborah D, Stocken DD, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic

cancer. N Engl J Med 2004; 350: 1200-1210
23. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of twentyfive major cancer in 1990; Int J Cancer 1999; 80: 827-841
24. Peitralina A, Vistoli F, Carobbi A, et al. Thoracoscopic splanchnicectomy for pain relief in unresectable pancreatic cancer. Arch Surg 2000; 135: 332-335
25. Reiser M, Schmiegel W. Clinical aspects of pancreatic and ampullary cancer. In: Gastrointestinal Cancers. Rustgi A, ed. Edinburgh: Saunders 2003: 507-518
26. Rautalahti MT, Virtamo JRK, Taylor PR, et al. The effects of supplementation with alpha-topherol and beta-carotene on the incidence and mortality of carcinoma of the pancreas in a randomized, controlled trial. Cancer 1999; 86: 37-42
27. Schwartz GG, Reis IM. Is cadmium a cause of human pancreatic cancer? Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevent 2000; 9: 139-145
28. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, et al. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. Ann Surg 2002; 236: 17-27
29. Sohn TA, Lillemore KD, Cameron JL, et al. Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma. J Am Coll Surg 1999; 188: 658-69
30. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer. I. Epidemiology. Cancer Causes Control 1991; 2: 325-327
31. Stornioli AM, Enas NH, Brown CA, et al. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine. Cancer 1999; 85: 1261-1268
32. Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Dig Dis Sci 1999; 44: 1303-1311
33. U ICC TNM Classification of Malignant Tumours: Liver (ICD-O C22), 6th ed. Sobin LH, Wittekind Ch, eds. Denver: John Willey & Sons Inc., 6th ed, 2002: 81-86
34. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemore KD, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. Ann Surg 1995; 221: 721-725

INDEX

A

achalasie 12
adenoame: 61, 65, 66, 71, 74, 117
- colorectale 76
- gastrice 40
adenocarcinomul - esofagian 9, 10, 12
- gastric 28, 32, 43
- colorectal 74
afecțiuni cu risc crescut 10, 29
aflatoxina 94
alfa-fetoproteine (AFP) 95, 96, 98, 100, 106
anemia pernicioasă 39
angioRMN 130
antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) 79
antigenul carcino-embrionar (CEA) 80, 81
arteriografia 126
aspirina 79

B

boala Crohn 62, 63, 66, 71, 76, 77
boala de reflux gastroesofagian 13
boli inflamatorii intestinale idiopatice 62, 66, 71, 76, 77

C

CA 19-9 125
calciu 79
cancere ale regiunii capului și gâtului 12
cancer esofagian: 9, 10, 12, 15, 22, 24
- avansat 13, 14, 16, 23
- epidermoid (scuamos) 9, 10, 11, 12
- metastatic 23
- precoce 13, 14, 16, 23
cancer colorectal: 48, 62, 63, 64, 67, 73, 76, 79, 86
diagnostic 64
- ereditar 54
- ereditar non-polipozic 54, 58, 59, 66, 71, 72
- familial 54
- metastatic 87
- sporadic 54
- stenozant 82
cancer gastric: 28, 29, 30, 42
- avansat 31, 32, 44
- diseminat 45
- localizat 43, 44
- precoce 31, 37, 44
cancer hepatocelular 90

cancer pancreatic 117, 118, 121, 124, 125, 135
Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) 106
carcinoame hepatocelulare (HCC) 90, 92, 102
chemoembolizare (TACE) 113
Child-Pugh A 106
chimioprofilaxia 78
chimio-radioterapia adjuvantă 137
chimioterapie 24, 43, 84
chimioterapie adjuvantă 82
chimioterapia cancerului colorectal metastatic 86
ciroza hepatică 92, 95, 96
ciroza alcoolică 95
citologie 18, 21, 36, 95
clasificarea Barcelona Clinic Liver Cancer 105
clasificarea histologică a cancerului gastric 31, 32
coagularea în plasmă de argon 25
colangiografia RMN (MRCP) 126
colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (ERCP) 126, 127, 130, 141
colonoscopia 64, 67, 80, 83
conservarea sfincterului anal 84
consumul de alcool 10, 119
CT 80, 83, 101, 107, 126, 130, 132
CT/RMN 132

D

deficitele vitaminice 10
diabetul zaharat 120
diagnostic 96, 97
dieta 11, 49, 50, 51, 52, 79, 120
disfagie 13, 14, 25, 33
displazie 22, 40, 63, 77, 122
displazie esofagiană 21
durerea 33, 124

E

ecoendoscopia (EUS) 18, 19, 126, 127, 130, 132
ecografia: 99, 100
- abdominală 126
- Doppler 99, 107
- hepatică 106
embolizarea (TAE) 112
endoscopie digestivă superioară 13, 16, 31, 35
examen computer tomografic/ultrasonografic 80, 83
examen endoscopic 16
examen radiologic 14, 15, 35
excizia totală a mezorectului 83, 84

F

factori genetici 118, 121
factori de mediu 118, 119
factori de risc 10, 11, 29, 49, 54, 92, 93, 118, 119, 120
factori predispozanți 92, 118
fibre alimentare 51, 79
fistule eso-bronșice 15
fistule eso-traheale 15
fumatul 119

G

gastrita cronică atrofică 39
gena APC 74
gradare histologică 102
grup cu risc crescut de HCC 104

H

helicobacter pylori 29, 30
hemoragia digestivă superioară 33
hepatocarcinomul fibrolamelar 103

I

incidența:
- adenocarcinomului esofagian 10
- cancerului colorectal 48, 49, 50
- cancerului gastric 28
- cancerului pancreatic 117, 118
- carcinomului scuamos 9
- HCC 90, 91

infecția cronică cu VHB 94
infecția cronică cu VHC 94
ingestia de sodă caustică 12
injectarea percutanată de etanol 112
irigografia 65, 70, 83
istoric familial 121

L

lipidele 50

M

metaplazia de tip intestinal 12

N

nitrați 11

O

odinofagia 14

P

pancreatită: 124
- cronică 121
- cronică ereditară 122
PET 101, 132
polichimioterapia 45
polipi adenomatoşi 61
polipoza adenomatoasă familială 54, 55, 66, 71, 73
polipoza adenomatoasă colonică atenuată (FAAP) 54, 74
populaţia asimptomatică cu risc standard 39
populaţia cu risc crescut 39
predispoziţie genetică 53
procedura Whipple 137
proctocolectomie totală 74

R

radio-chimioterapia 25
radio-chimioterapie adjuvantă 83
radiografie pulmonară 80, 83
radioterapie 24, 84, 85
rectocolita ulcero-hemoragică 62, 66, 71, 76, 77
rezonanţă magnetică nucleară (RMN) 101, 107, 126, 127
RMN de pelvis 83
rezecţie chirurgicală 42, 43, 81
rezecţie endoscopică mucosală 24, 43, 44, 84
rezecţia leziunilor hepatice 85
rezecţie hepatică 108, 109
rezecţie pancreatică 137

S

screening: 19, 37, 67, 77, 103
- cancerului pancreatic 134
- persoanelor cu risc familial şi ereditar de cancer colorectal 72
- populaţiei cu risc crescut de cancer colorectal 71
- populaţiei cu risc standard de cancer colorectal 67, 69
- sindroamele de polipoză ereditară 75
semnul Courvoisier 125
sigmoidoscopia flexibilă 64, 70, 73, 74
sindroame paraneoplazice 34, 98
sindromul Barrett 12, 13, 21, 22
sindrom dispeptic 32
sindrom Gardner 54, 55
sindrom Turcot 54, 56

sistemul de stadializare Okuda 105
stadializare:
- cancer colorectal 66
- cancer esofagian 19
- cancer gastric 37
- cancer hepatocelular 103
- cancer pancreatic 133
stadializarea TNM:
- a cancerului colorectal 68
- a cancerului esofagian 20
- a cancerului gastric 38
- a cancerului hepatocelular 104
- a cancerului pancreatic 134
stenoze/fistule 25
stenoze maligne 15
stomacul rezecat 42
supraveghere 21, 37, 67, 103, 107

T

terapia fotodinamică 26
terapia laser 25
testul pentru hemoragii oculte fecale 70
tilosis 12
transplant hepatic 108, 109, 111
tratamentul cancerului colonic în stadii curabile 80
tratamentul cancerului de pancreas 136, 138, 139, 140
tratamentul cancerului rectal în stadii curabile 83
tratament chirurgical 23, 25, 83, 85

U

ulcer gastric 40
ultrasonografie endorectală 83

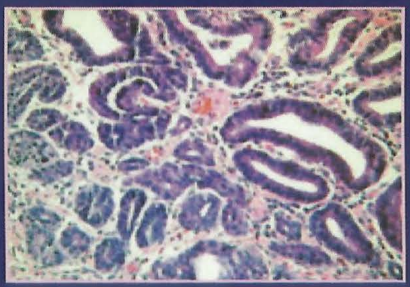
V

vitamine antioxidante 79

BIBLIOTECA JUDEȚEANĂ
"CHRISTIAN TELL" GOR.
Nr. _____

Dr. Cristian Gheorghe
Șef de lucrări,
Universitatea de Medicina si Farmacie "Carol Davila" București
Doctor în științe medicale
Medic primar medicină internă și gastroenterologie
Șef secție I, Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie
Șef Departament de Endoscopie Digestivă
Institutul Clinic Fundeni, București

Dr. Liana Gheorghe
Șef de lucrări,
Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București
Doctor în științe medicale
Medic primar gastroenterologie
Șef secția a III-a, Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie
Institutul Clinic Fundeni, București



ISBN 973-86165-3-0

LEI 32.43

ISBN 973-655-722-7
9 789736 557224